

DH2.164

**BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO
TRƯỜNG CAO ĐẲNG DƯỢC PHÚ THỌ**



GIÁO TRÌNH
THỰC HÀNH TỐT SẢN XUẤT THUỐC (GMP)

(DÙNG CHO ĐÀO TẠO CAO ĐẲNG DƯỢC)

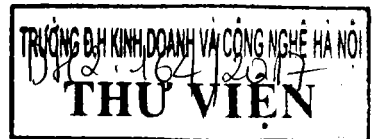
LƯU HÀNH NỘI BỘ

GIÁO TRÌNH

THỰC HÀNH TỐT SẢN XUẤT THUỐC

(GOOD MANUFACTURING PRACTICE - GMP)

(DÙNG CHO ĐÀO TẠO CAO ĐẲNG DƯỢC)



LƯU HÀNH NỘI BỘ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC CÔNG NGHỆ

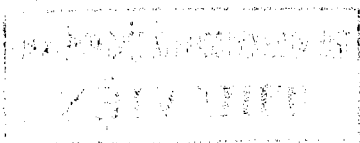
TRƯỜNG ĐẠI HỌC CÔNG NGHỆ



TRƯỜNG ĐẠI HỌC CÔNG NGHỆ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC CÔNG NGHỆ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC CÔNG NGHỆ



LỜI NÓI ĐẦU

Nhằm thực hiện mục tiêu đào tạo Cao đẳng dược, nâng cao chất lượng dạy và học, gắn đào tạo với thực tế và nhu cầu của xã hội, Trường Cao đẳng Dược Phú Thọ tổ chức biên soạn giáo trình Thực hành tốt sản xuất thuốc (GMP). Tài liệu này được biên soạn dựa trên cơ sở tài liệu Hướng dẫn Thực hành tốt sản xuất thuốc theo khuyến cáo của Tổ chức Y tế Thế giới và những tài liệu về GMP khác. Các tác giả đã biên tập lại, bổ sung những thông tin cho phù hợp với trình độ cao đẳng dược.

Nội dung giáo trình gồm có 3 phần:

Phần 1. Những nguyên tắc cơ bản của GMP.

Phần 2. Thực hành tốt sản xuất nguyên liệu ban đầu.

Phần 3. Thực hành tốt sản xuất các sản phẩm chuyên biệt.

Giáo trình này cung cấp những kiến thức, quy định, nguyên tắc cơ bản về GMP hiện bắt buộc phải áp dụng tại các doanh nghiệp sản xuất thuốc ở Việt Nam và các nước trên thế giới. Do vậy, nó là tài liệu tham khảo hữu ích cho các bạn đồng nghiệp và là giáo trình học tập chính thức của sinh viên cao đẳng dược tại Trường Cao đẳng Dược Phú Thọ.

Do trình độ cũng như thời gian và kinh nghiệm còn hạn chế, chắc chắn cuốn giáo trình này không tránh khỏi những thiếu sót. Chúng tôi rất mong được sự góp ý của bạn đọc và đồng nghiệp để những lần xuất bản sau có chất lượng và hoàn chỉnh hơn.

Xin chân thành cảm ơn.

BỘ MÔN CÔNG NGHIỆP DƯỢC



MỘT SỐ THUẬT NGỮ VIẾT TẮT

INN:	International Nonproprietary Name (Tên chung quốc tế)
IPC:	In-process Control (Kiểm tra trong quá trình)
ISO:	International Organization for Standardization (Tổ chức tiêu chuẩn hóa quốc tế)
GMP:	Good Manufacturing Practice (Thực hành tốt sản xuất)
GLP:	Good Laboratory Practice (Thực hành tốt phòng thí nghiệm)
HEPA:	High Efficiency Particulate Air Filter (màng lọc không khí hiệu quả cao)
QA:	Quality Assurance (Đảm bảo chất lượng)
QC:	Quality Control (Kiểm tra chất lượng)
S.O.P:	Standard Operating Procedure (Quy trình thao tác chuẩn)
Who:	World Health Organization (Tổ chức y tế thế giới)



Phần 1
NHỮNG NGUYÊN TẮC CƠ BẢN CỦA GMP



Chương 1

GIẢI THÍCH MỘT SỐ THUẬT NGỮ

MỤC TIÊU HỌC TẬP

Giải thích được một số thuật ngữ liên quan đến GMP.

NỘI DUNG

Các định nghĩa nêu ra dưới đây áp dụng cho các thuật ngữ sử dụng trong tài liệu hướng dẫn này. Chúng có thể có các nghĩa khác nếu được dùng trong các hoàn cảnh khác.

1. THUỐC (Drug)

Là chất hoặc hỗn hợp các chất dùng cho người nhằm mục đích phòng bệnh, chữa bệnh, chẩn đoán bệnh hoặc điều chỉnh chức năng sinh lý cơ thể bao gồm thuốc thành phẩm, nguyên liệu làm thuốc, vaccin, sinh phẩm y tế, trừ thực phẩm chức năng.

2. HOẠT CHẤT DƯỢC DỤNG (Active pharmaceutical ingredient)

Bất kỳ một chất hoặc hỗn hợp các chất dự định được sử dụng trong sản xuất một dạng bào chế được phẩm, và khi được sử dụng, nó trở thành thành phần hoạt tính của dạng bào chế đó. Những chất như vậy được dùng với mục đích đem lại tác dụng dược lý hoặc các tác dụng trực tiếp khác trong chẩn đoán, chữa trị, làm giảm nhẹ, điều trị hoặc phòng ngừa bệnh tật, hoặc có tác dụng lên cấu trúc và chức năng của cơ thể.

Ví dụ:

Viên nén Decolmenol do FUSHICO sản xuất gồm có các thành phần sau: paracetamol, clorpheniramin maleat, povidon, tinh bột, gelatin, lactose, talc...

Paracetamol và clorpheniramin là hoạt chất dược dụng vì: paracetamol có tác dụng hạ nhiệt, giảm đau; clorpheniramin maleat có tác dụng chống dị ứng. Các thành phần khác không có tác dụng dược lý.

3. CHỐT GIÓ (Airlock)

Một khu vực kín có hai cửa trở lên, nằm giữa hai hoặc nhiều phòng, ví dụ như nằm giữa các phòng có cấp độ sạch khác nhau, với mục đích để kiểm soát luồng không khí giữa những phòng này khi cần ra vào. Một chốt gió được thiết kế để sử dụng cho người hoặc hàng hoá và/hoặc trang thiết bị.

4. NGƯỜI ĐƯỢC UỶ QUYỀN (Authorized person)

Là một người được cơ quan quản lý quốc gia thừa nhận là có trách nhiệm đảm bảo rằng mỗi lô thành phẩm đều đã được sản xuất, kiểm nghiệm và duyệt xuất xưởng theo đúng luật lệ và quy chế hiện hành của nước đó.

5. HẠN DÙNG (Expiry date)

Là thời gian sử dụng được ấn định cho một lô thuốc mà sau thời hạn này thuốc không được phép sử dụng.

Ví dụ:

Hạn dùng của lọ thuốc cefotaxim 1 g có hạn dùng: 05/2010, có nghĩa là đến ngày 01/06/2010 thuốc không được phép lưu hành, sử dụng.

6. NGÀY SẢN XUẤT (Manufacturing date)

Là ngày được ấn định cho một lô sản phẩm, chỉ rõ ngày hoàn thành sản xuất sản phẩm.

7. LÔ (Batch or Lot)

Là một lượng xác định nguyên liệu ban đầu, nguyên liệu bao gói, hoặc sản phẩm được chế biến trong một quy trình đơn lẻ hoặc một loạt các quy trình và có tính đồng nhất. Đôi khi có thể cần phải chia lô thành một số mẻ, sau đó tập trung lại để hình thành lô đồng nhất cuối cùng.

Trong trường hợp tiết trùng ở công đoạn cuối, cỡ lô được xác định bởi công suất của nồi hấp. Trong sản xuất liên tục, lô phải tương ứng với một phần xác định trong sản xuất với đặc trưng riêng là sự đồng nhất dự kiến. Cỡ lô có thể được xác định như một lượng sản phẩm cố định hoặc một lượng sản phẩm sản xuất ra trong một khoảng thời gian cố định.

8. SỐ LÔ (Batch number or Lot number)

Là sự kết hợp rõ ràng của các con số và/hoặc chữ cái để nhận dạng duy nhất một lô, được ghi trên nhãn, trong hồ sơ lô, trên phiếu kiểm nghiệm tương ứng, vv...

Ví dụ 1: Kết hợp các con số:

Trên vỉ thuốc viên nén paracetamol 500 mg do FUSHICO sản xuất có ghi số lô: 011209.

Ví dụ 2: Kết hợp các con số và chữ:

Trên nhãn lọ thuốc vitamin B1 10 mg do hãng A sản xuất có ghi số lô: BA11.

Ví dụ 3: Kết hợp các chữ cái:

Trên nhãn lọ thuốc tiêm bột ceftriaxon 1g do hãng B sản xuất có ghi số lô: CEFABCD.

9. HỒ SƠ LÔ (Batch records)

Tất cả tài liệu có liên quan đến việc sản xuất một lô bán thành phẩm hoặc thành phẩm. Chúng thể hiện lịch sử của mỗi lô sản phẩm, và của những tình huống liên quan đến chất lượng của sản phẩm cuối cùng.

10. BÁN THÀNH PHẨM (Bulk product)

Sản phẩm đã qua tất cả các công đoạn sản xuất, trừ công đoạn đóng gói.

Ví dụ: viên nén bao đường rutin C số lô 011108 do FUSHICO sản xuất đã qua công đoạn bao đường, chờ kiểm tra chất lượng để ép vỉ, đóng hộp, đóng thùng gọi là bán thành phẩm.

11. HIỆU CHUẨN (Calibration)

Một loạt các thao tác nhằm thiết lập trong điều kiện nhất định, một mối quan hệ giữa các giá trị có được do một thiết bị hay một hệ thống đo đạc (đặc biệt là cân) ghi lại, và kiểm soát, hoặc các giá trị thể hiện bởi một vật liệu đo lường, so với các giá trị tương ứng đã được biết đến của một chuẩn đối chiếu. Cần xác lập các giới hạn chấp nhận của các kết quả đo lường.

12. KHU VỰC SẠCH (Clean area)

Một khu vực có thực hiện các biện pháp kiểm soát môi trường xác định đối với các tiểu phân và vi sinh vật, được xây dựng và sử dụng theo cách thức sao cho có thể giảm việc đem vào, tạo nên và lưu giữ các yếu tố gây tạp nhiễm trong phạm vi khu vực đó.

13. CHUYỂN HÀNG HAY ĐÓT GIAO HÀNG (Consignment or delivery)

Một lượng dược phẩm được sản xuất bởi một nhà sản xuất và được cung cấp một đợt (tại một thời điểm) theo một đề nghị hay đơn đặt hàng cụ thể. Một chuyển hàng có thể bao gồm một hoặc nhiều thùng hàng hoặc container và có thể bao gồm sản phẩm của một hoặc nhiều lô.

14. TẠP NHIỄM (Contamination)

Là sự nhiễm không mong muốn các tạp chất có bản chất hoá học hoặc vi sinh, hoặc tiểu phân lạ vào một nguyên liệu ban đầu hoặc sản phẩm trung gian trong quá trình sản xuất, lấy mẫu, đóng gói hoặc đóng gói lại, bảo quản hoặc vận chuyển.

Ví dụ: trong lúc mở thùng vitamin C lấy mẫu, do không khí phòng lấy mẫu được kiểm soát không tốt nên đã nhiễm bụi, vi sinh vật vào thùng vitamin C. Sự nhiễm bụi, vi sinh vật này được gọi là tạp nhiễm.

15. NHIỄM CHÉO (Cross-contamination)

Việc nhiễm một nguyên liệu ban đầu, sản phẩm trung gian, hoặc thành phẩm vào một nguyên liệu ban đầu hay sản phẩm khác trong quá trình sản xuất.

Ví dụ: Trong một dây chuyền sản xuất, cùng một thời điểm pha chế viên nén vitamin C và dập viên cloramphenicol. Vì một lý do nào đó (do công nhân, kiểm soát không khí không đúng...), các tiểu phân vitamin C lẫn vào cloramphenicol và/hoặc ngược lại được gọi là nhiễm chéo.

16. THAO TÁC QUAN TRỌNG (Critical operation)

Một thao tác trong quá trình sản xuất có thể gây ra những biến đổi về chất lượng dược phẩm.

Ví dụ: Thao tác sấy hạt, hấp tiệt khuẩn ...

17. THÀNH PHẨM (Finished product)

Một dạng bào chế hoàn thiện đã trải qua tất cả các công đoạn sản xuất, kể cả đóng gói vào bao bì cuối cùng và dán nhãn.

18. KIỂM TRA TRONG QUÁ TRÌNH SẢN XUẤT (In-process control)

Những kiểm tra được thực hiện trong quá trình sản xuất nhằm giám sát, và nếu cần, điều chỉnh quy trình để đảm bảo sản phẩm đạt các tiêu chuẩn đã định. Việc kiểm soát môi trường hoặc trang thiết bị cũng có thể coi là một phần của việc kiểm tra trong quá trình sản xuất.

19. SẢN PHẨM TRUNG GIAN (Intermediate product)

Sản phẩm đã chế biến một phần và còn phải tiếp tục qua các công đoạn sản xuất khác nữa mới trở thành bán thành phẩm.

Ví dụ: Hạt, viên nén chờ bao đường, chờ bao film...

20. THUỐC TIÊM TRUYỀN THỂ TÍCH LỚN (Large-volume parenterals)

Những dung dịch vô trùng để dùng đường tiêm truyền với bao bì đóng gói thành phẩm có thể tích từ 100 ml trở lên.

Ví dụ: Chai dịch truyền 500 ml dung dịch natri clorid 0,9%, glucose 5%...

21. SẢN XUẤT

21.1. Sản xuất (Manufacture)

Tất cả các hoạt động từ khi mua nguyên liệu và sản phẩm, sản xuất, kiểm tra chất lượng, xuất xưởng, bảo quản, phân phối hàng thành phẩm và các biện pháp kiểm soát có liên quan khác.

21.2. Sản xuất (Production)

Tất cả các thao tác có liên quan đến việc bào chế một dược phẩm, từ khi nhận nguyên liệu, qua công đoạn chế biến, đóng gói và đóng gói lại, dán nhãn và dán nhãn lại, cho tới khi hoàn thiện thành phẩm.

22. NHÀ SẢN XUẤT (Manufacturer)

Một công ty thực hiện các hoạt động ví dụ như sản xuất, đóng gói, đóng gói lại, dán nhãn và dán nhãn lại dược phẩm.

23. GIẤY PHÉP LƯU HÀNH/GIẤY PHÉP SẢN PHẨM/ GIẤY CHỨNG NHẬN ĐĂNG KÝ (Marketing authorization/product licence/registration certificate)

Tài liệu pháp lý do cơ quan quản lý dược quốc gia có thẩm quyền cấp, trong đó xác định thành phần chi tiết và công thức của sản phẩm và các tiêu chuẩn dược điển hoặc các tiêu chuẩn dược công nhận khác đối với các thành phần hoạt chất của sản phẩm, và của chính bản thân sản phẩm, kể cả chi tiết về quy cách đóng gói, nhãn và tuổi thọ.

24. CÔNG THỨC GỐC (Master formula)

Một tài liệu hoặc bộ tài liệu chỉ rõ các nguyên liệu ban đầu và khối lượng của chúng, nguyên liệu bao gói, cùng với bản mô tả các quy trình và những điểm cần thận trọng để sản xuất ra một lượng xác định thành phẩm, cũng như các chỉ dẫn về chế biến, kể cả kiểm tra trong quá trình sản xuất.

25. HỒ SƠ GỐC (Master record)

Một tài liệu hoặc bộ tài liệu dùng làm bản gốc cho hồ sơ lô (hồ sơ lô trắng)

26. ĐÓNG GÓI (Packaging)

Tất cả các thao tác, kể cả đóng chai và dán nhãn, để cho một bán thành phẩm trở thành một thành phẩm. Đóng chai một sản phẩm vô trùng trong điều kiện vô trùng, hoặc một sản phẩm sẽ được tiệt trùng ở công đoạn cuối thường không được coi là một phần của đóng gói.

Ví dụ:

- + Đóng thuốc viên vào lọ được gọi là đóng gói.
- + Đóng thuốc tiêm, thuốc nhỏ mắt vào lọ không được gọi là quá trình đóng gói.

27. NGUYÊN LIỆU BAO GÓI (Packaging material)

Nguyên vật liệu, kể cả vật liệu có in ấn, sử dụng trong đóng gói một dược phẩm, trừ đóng gói bên ngoài để vận chuyển. Nguyên liệu bao gói đề cập đến ở đây được gọi là bao bì sơ cấp hoặc thứ cấp tùy thuộc vào việc chúng có tiếp xúc trực tiếp với sản phẩm hay không.

Ví dụ:

- + Lọ đựng thuốc; foil nhôm, màng PVC để ép vỉ thuốc... được gọi là bao bì sơ cấp (cấp 1).
- + Nhãn dán trên lọ; hộp đựng lọ, vỉ thuốc được gọi là bao bì thứ cấp (cấp 2).

28. BIỆT TRỮ (Quarantine)

Tình trạng nguyên liệu ban đầu hoặc nguyên liệu bao gói, sản phẩm trung gian, bán thành phẩm hoặc thành phẩm được tách riêng biệt một cách cơ học, hoặc bằng các biện pháp hiệu quả khác, trong khi chờ đợi quyết định cho phép xuất xưởng, loại bỏ hoặc tái chế.

Thông thường người ta dùng màu sắc để phân biệt các khu vực, sản phẩm biệt trữ, được phép xuất, loại bỏ. Ví dụ: màu vàng là khu vực, sản phẩm biệt trữ; màu xanh là khu vực, sản phẩm được phép xuất; màu đỏ là khu vực, sản phẩm phải loại bỏ.

29. NGUYÊN LIỆU BAN ĐẦU (Starting material)

Một chất có chất lượng xác định được sử dụng trong sản xuất một dược phẩm, nhưng không phải là nguyên liệu bao gói.

Ví dụ 1: Trong viên nén Decolmenol, các nguyên liệu như paracetamol, clorpheniramin maleat, talc, povidon, gelatin, lactose... là nguyên liệu ban đầu.

Ví dụ 2: Trong quá trình bao film viên nén ciprofloxacin 500 mg, sử dụng dịch bao film được pha bằng cồn, nước. Cồn và nước bay hơi đi sau khi hoàn thành sản phẩm, nhưng nó vẫn được gọi là nguyên liệu ban đầu.

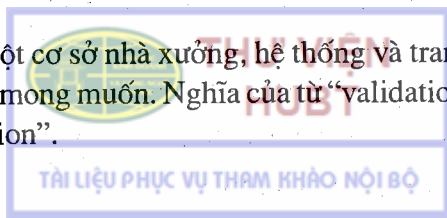
30. THẨM ĐỊNH

30.1. Thẩm định (Qualification)

Một hoạt động nhằm chứng minh rằng một cơ sở nhà xưởng, hệ thống và trang thiết bị hoạt động chính xác và thực sự đem lại kết quả như mong muốn. Nghĩa của từ “validation” đôi khi được mở rộng để bao gồm cả khái niệm “qualification”.

30.2. Thẩm định (Validation)

Một hoạt động nhằm chứng minh rằng một quy trình thao tác, quy trình chế biến, máy móc, nguyên vật liệu, hoạt động hoặc hệ thống nào đó thực sự đem lại các kết quả như mong muốn, theo đúng các nguyên tắc của GMP.



31. ĐỐI CHIẾU (Reconciliation)

Việc so sánh giữa lượng lý thuyết và lượng thực tế.

32. PHỤC HỒI (Recovery)

Việc đưa một phần hay toàn bộ lô sản xuất trước đó (hoặc dung môi đã được chung cất lại hoặc các sản phẩm tương tự) có chất lượng đạt quy định, vào một lô sản xuất khác ở một công đoạn xác định trong quá trình sản xuất. Phục hồi bao gồm cả việc loại bỏ tạp chất ra khỏi chất thải để có được một chất tinh khiết hoặc phục chế các nguyên vật liệu đã qua sử dụng để dùng lại cho mục đích khác.

33. CHẾ BIẾN LẠI (Reprocessing)

Việc đem toàn bộ hoặc một phần của một lô/mẻ thuốc đang chế biến, sản phẩm trung gian (sản phẩm sinh học cuối cùng trước khi đóng gói) hoặc bán thành phẩm của một lô/mẻ đơn lẻ trở lại bước sản xuất trước đó trong quá trình sản xuất đã được thẩm định, vì không đáp ứng được các tiêu chuẩn chất lượng đã định trước. Quá trình chế biến lại đôi khi là cần thiết đối với các sản phẩm sinh học, trong trường hợp đó, việc chế biến lại phải đã được thẩm định và phê duyệt trước trong giấy phép lưu hành.

34. TÁI CHẾ (Reworking)

Việc đem sản phẩm đang chế biến, sản phẩm trung gian (sản phẩm sinh học cuối cùng trước khi đóng gói) hoặc bán thành phẩm của một lô/mẻ đơn lẻ chế biến lại theo một quy trình sản xuất khác do không đạt các tiêu chuẩn đã định. Việc tái chế như vậy là trường hợp không mong muốn và không được phê duyệt trước trong giấy phép sản phẩm.

35. KHU VỰC KHÉP KÍN (Self-contained area)

Những cơ sở nhà xưởng đảm bảo tách biệt hoàn toàn trên mọi phương diện, kể cả việc di chuyển của nhân viên và trang thiết bị, theo các quy trình được thiết lập tốt, được kiểm soát và giám sát chặt chẽ. Khu vực khép kín bao gồm cả các rào chắn cơ học cũng như hệ thống xử lý không khí tách biệt, nhưng không nhất thiết phải đặt ở hai toà nhà riêng biệt.

36. TIÊU CHUẨN (Specification)

Một danh mục các yêu cầu cụ thể mà sản phẩm hoặc nguyên vật liệu sử dụng hoặc thu được trong quá trình sản xuất phải đạt được. Tiêu chuẩn được dùng làm cơ sở để đánh giá chất lượng.

37. QUY TRÌNH THAO TÁC CHUẨN (Standard operating procedure - S.O.P)

Một quy trình bằng văn bản và đã được phê duyệt, đưa ra các chỉ dẫn cho việc thực hiện các thao tác, không nhất thiết phải cụ thể cho từng sản phẩm hoặc nguyên liệu (ví dụ: vận hành, bảo dưỡng và làm vệ sinh máy; thẩm định; làm vệ sinh nhà xưởng và kiểm soát môi trường; lấy mẫu và thanh tra). Một số SOP có thể được sử dụng để bổ sung cho hồ sơ sản phẩm và hồ sơ sản xuất lô gốc cho sản phẩm cụ thể.

38. ĐẢM BẢO CHẤT LƯỢNG, KIỂM TRA CHẤT LƯỢNG

Xem các bài tiếp theo.

Chương 2

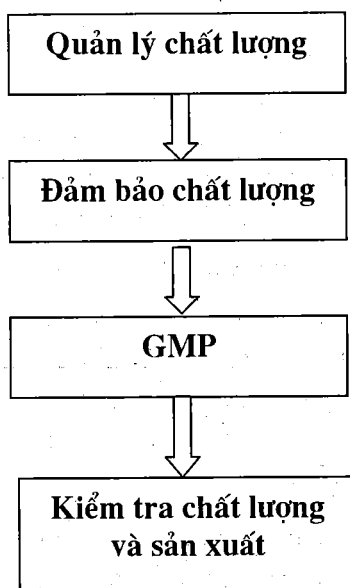
QUẢN LÝ CHẤT LƯỢNG TRONG CÔNG NGHIỆP DƯỢC

MỤC TIÊU HỌC TẬP

1. Phân tích được các mối quan hệ của chất lượng, khái niệm và những yếu tố cơ bản trong quản lý chất lượng.
2. Trình bày được nguyên tắc, những yêu cầu đặc trưng của đảm bảo chất lượng, kiểm tra chất lượng, thực hành tốt trong sản xuất dược phẩm.

NỘI DUNG

CÁC MỐI QUAN HỆ CỦA CHẤT LƯỢNG



Trong công nghiệp dược nói chung, quản lý chất lượng được xác định là một phần trong chức năng quản lý, đóng vai trò thiết lập và thực hiện chính sách chất lượng, là dự định và định hướng tổng thể của một công ty đối với vấn đề chất lượng, đã được giới chức lãnh đạo cao nhất của công ty chính thức tuyên bố và chấp nhận. Những yếu tố cơ bản trong quản lý chất lượng gồm có:

- Một cơ sở hạ tầng hay một hệ thống chất lượng phù hợp, bao gồm cơ cấu tổ chức, các quy trình thao tác, quy trình chế biến và nguồn lực;
- Các hoạt động có tính hệ thống cần thiết để đảm bảo có đủ tin cậy rằng một sản phẩm (hay dịch vụ) sẽ đáp ứng các yêu cầu nhất định về chất lượng.

Tổng thể của toàn bộ các hoạt động này được gọi bằng thuật ngữ đảm bảo chất lượng (QA). Trong nội bộ một công ty, đảm bảo chất lượng được sử dụng như một phương tiện quản lý. Trong trường hợp sản xuất theo hợp đồng, đảm bảo chất lượng cũng được sử dụng để tạo sự tin cậy của nhà cung cấp.

Khái niệm QA, GMP, và QC là các khía cạnh tương hỗ trong quản lý chất lượng. Các yếu tố này được mô tả ở đây nhằm nhấn mạnh mối quan hệ và tầm quan trọng cơ bản của chúng đối với sản xuất và kiểm soát dược phẩm.

1. ĐẢM BẢO CHẤT LƯỢNG

1.1. Nguyên tắc

Đảm bảo chất lượng là một khái niệm rộng bao trùm tất cả những vấn đề có ảnh hưởng chung hoặc riêng biệt tới chất lượng một sản phẩm. Đó là toàn bộ các kế hoạch được xếp đặt với mục đích để đảm bảo các dược phẩm có chất lượng đáp ứng được mục đích sử dụng của chúng. Vì thế QA kết hợp cả GMP với các yếu tố khác, kể cả các yếu tố nằm ngoài phạm vi của hướng dẫn này, ví dụ: thiết kế và phát triển sản phẩm.

1.2. Hệ thống đảm bảo chất lượng phù hợp cho sản xuất dược phẩm phải đảm bảo là:

- a) Sản phẩm được thiết kế và phát triển theo cách thức sao cho có thể đảm bảo đáp ứng được các yêu cầu của GMP và các nguyên tắc có liên quan khác, ví dụ như: GLP và Thực hành tốt thử lâm sàng (GCP);
- b) Các thao tác sản xuất và kiểm tra chất lượng được nêu rõ ràng dưới dạng văn bản và các nguyên tắc GMP được vận dụng;
- c) Trách nhiệm quản lý được nêu rõ ràng trong bản mô tả công việc;
- d) Có các bố trí cho sản xuất, cung ứng và cho việc sử dụng đúng loại nguyên liệu ban đầu và nguyên liệu bao gói;
- e) Thực hiện tất cả các bước kiểm tra cần thiết đối với nguyên liệu ban đầu, sản phẩm trung gian, và bán thành phẩm, cũng như các bước kiểm tra trong quá trình sản xuất, hiệu chuẩn và thẩm định;
- f) Thành phẩm được chế biến và kiểm tra đúng theo các quy trình đã định;
- g) Sản phẩm không được bán hay cung cấp trước khi người được uỷ quyền chứng nhận mỗi lô sản phẩm đã được sản xuất và kiểm nghiệm theo đúng các quy định nêu trong giấy phép lưu hành và các quy chế có liên quan đến việc sản xuất, QC và xuất lô dược phẩm;
- h) Có các biện pháp để đảm bảo tối mức tối đa là sản phẩm được nhà sản xuất bảo quản, được phân phối và sau đó là bảo quản sao cho duy trì được chất lượng trong suốt tuổi thọ của sản phẩm;
- i) Có một quy trình tự thanh tra và/hoặc kiểm tra về chất lượng để thường xuyên đánh giá hiệu quả và tính phù hợp của hệ thống đảm bảo chất lượng.
- j) Những sai lệch cần được báo cáo, điều tra và ghi vào hồ sơ;
- k) Có một hệ thống phê duyệt những thay đổi có thể ảnh hưởng đến chất lượng sản phẩm;

l) Cần thực hiện việc đánh giá thường xuyên đối với chất lượng dược phẩm nhằm chứng minh tính ổn định của quy trình và đảm bảo quy trình được hoàn thiện liên tục.

1.3. Trách nhiệm của nhà sản xuất

Nhà sản xuất phải chịu trách nhiệm về chất lượng sản phẩm, đảm bảo chất lượng sản phẩm phù hợp với mục đích sử dụng, theo đúng các quy định trong giấy phép lưu hành, và không đặt bệnh nhân trước những nguy cơ phải sử dụng thuốc thiếu an toàn, kém chất lượng và kém hiệu quả. Thực hiện được mục tiêu chất lượng này hay không thuộc về trách nhiệm của những nhà quản lý cao cấp của doanh nghiệp, và cần sự tham gia cũng như cam kết của nhân viên ở nhiều phòng ban và ở mọi cấp trong công ty, kể cả nhà cung cấp và phân phối cho công ty. Để đạt được mục tiêu về chất lượng một cách đáng tin cậy, cần có một hệ thống đảm bảo chất lượng được thiết kế toàn diện và được triển khai đúng đắn, trong đó kết hợp cả GMP và kiểm tra chất lượng. Hệ thống chất lượng phải được lưu giữ hồ sơ đầy đủ và được theo dõi về hiệu quả hoạt động. Tất cả các phần trong hệ thống đảm bảo chất lượng phải có đầy đủ nhân viên có năng lực, có đủ nhà xưởng, máy móc thiết bị và cơ sở phù hợp.

2. THỰC HÀNH TỐT SẢN XUẤT DƯỢC PHẨM

2.1. Khái niệm

GMP là một phần của QA, giúp đảm bảo rằng sản phẩm được sản xuất một cách đồng nhất và được kiểm soát theo đúng các tiêu chuẩn chất lượng, phù hợp với mục đích sử dụng của chúng cũng như theo đúng các quy định của giấy phép lưu hành.

Các nguyên tắc trong GMP trước hết hướng tới loại bỏ các nguy cơ dễ xảy ra trong sản xuất dược phẩm. Những nguy cơ này về cơ bản được chia làm hai dạng:

- + Nhiễm chéo (đặc biệt là nhiễm các yếu tố tạp nhiễm không dự đoán trước);
- + Lẫn lộn, ví dụ do dán nhãn sai trên bao bì đóng gói.

2.2. Yêu cầu đòi hỏi khi thực hiện GMP

a) Tất cả các quy trình sản xuất đều được xác định rõ ràng, được rà soát một cách có hệ thống theo kinh nghiệm, và được chứng minh là đủ khả năng sản xuất ra các sản phẩm đạt yêu cầu về chất lượng theo các tiêu chuẩn đã định;

b) Việc thẩm định phải được thực hiện;

c) Có tất cả các nguồn lực cần thiết, bao gồm:

- + Nhân viên có trình độ chuyên môn phù hợp và đã qua đào tạo;
- + Đủ nhà xưởng và không gian;
- + Máy móc thiết bị và dịch vụ phù hợp;
- + Nguyên vật liệu, bao bì và nhãn mác phù hợp;
- + Các quy trình và hướng dẫn đã được duyệt;
- + Bảo quản và vận chuyển phù hợp;



+ Đủ nhân viên, phòng kiểm nghiệm và máy móc thiết bị cho việc IPC.

d) Các hướng dẫn và quy trình được viết bằng ngôn ngữ dễ hiểu, rõ nghĩa, áp dụng được cụ thể cho từng phương tiện, máy móc;

e) Công nhân vận hành được đào tạo để thực hiện quy trình một cách chính xác;

f) Có ghi chép lại (bằng tay hoặc bằng thiết bị ghi chép) trong khi sản xuất để cho thấy trong thực tế mọi công đoạn nêu trong quy trình và hướng dẫn đều được thực hiện và số lượng cũng như chất lượng sản phẩm đạt yêu cầu; bất cứ sai lệch đáng kể nào cũng phải được ghi lại đầy đủ và phải được điều tra;

g) Hồ sơ ghi lại việc sản xuất và phân phối giúp cho có thể tra cứu lại toàn bộ lịch sử của một lô sản phẩm, phải được lưu giữ theo mẫu đảm bảo dễ hiểu và dễ tiếp cận;

h) Bảo quản và phân phối sản phẩm phù hợp để hạn chế tối đa bất cứ nguy cơ nào đối với chất lượng;

i) Cần có một hệ thống để thu hồi bất kỳ lô sản phẩm nào đang được bán hay cung cấp;

j) Những khiếu nại về các sản phẩm đang lưu hành phải được kiểm tra, tìm ra nguyên nhân thiếu sót về chất lượng, và có biện pháp phù hợp đối với sản phẩm có sai hỏng và ngăn chặn việc lặp lại các sai hỏng này.

3. KIỂM TRA CHẤT LƯỢNG

3.1. Khái niệm

QC là một phần của GMP liên quan đến việc lấy mẫu, tiêu chuẩn và kiểm nghiệm, đồng thời liên quan đến vấn đề tổ chức, hồ sơ tài liệu và quy trình duyệt xuất để đảm bảo đã tiến hành các phép thử phù hợp và cần thiết, và nguyên vật liệu không được xuất cho sử dụng hoặc sản phẩm không được xuất đem bán hay cung cấp, nếu như chúng chưa được đánh giá là đạt chất lượng. QC không chỉ bó hẹp trong các hoạt động của phòng thí nghiệm, mà bao gồm mọi quyết định liên quan đến chất lượng sản phẩm.

3.2. Các yêu cầu cơ bản đối với kiểm tra chất lượng

a) Phải có đủ cơ sở trang thiết bị, nhân viên được đào tạo và quy trình được phê duyệt để thực hiện việc lấy mẫu, kiểm tra và kiểm nghiệm nguyên liệu ban đầu, nguyên vật liệu bao gói, sản phẩm trung gian, bán thành phẩm và thành phẩm, và nếu cần để theo dõi điều kiện môi trường vì mục đích tuân thủ nguyên tắc GMP;

b) Việc lấy mẫu nguyên liệu ban đầu, nguyên vật liệu bao gói, sản phẩm trung gian, bán thành phẩm và thành phẩm phải được thực hiện bằng các phương pháp và do những nhân viên được bộ phận QC phê duyệt;

(c) Phải thực hiện việc thẩm định;

(d) Phải lập hồ sơ (bằng tay và/hoặc bằng thiết bị ghi chép) để chứng minh rằng tất cả các quy trình lấy mẫu, kiểm tra và kiểm nghiệm cần thiết đều đã thực sự được tiến hành, và bất kỳ sai lệch nào so với quy trình đều đã được ghi đầy đủ vào hồ sơ và được điều tra;

(e) Thành phẩm phải có chứa các chất theo đúng thành phần định tính và định lượng của sản phẩm như được mô tả trong giấy phép lưu hành; các thành phần phải đạt mức độ tinh khiết quy định, được đóng trong bao bì phù hợp và dán nhãn đúng;

(f) Phải ghi lại kết quả kiểm tra và kiểm nghiệm theo tiêu chuẩn đối với các nguyên vật liệu và sản phẩm trung gian, bán thành phẩm và thành phẩm; việc đánh giá sản phẩm phải bao gồm cả việc rà soát và đánh giá các hồ sơ tài liệu về sản xuất có liên quan, việc đánh giá những sai lệch so với quy trình đã định;

(g) Không được xuất một lô sản phẩm nào ra bán hay cung cấp trước khi người được uỷ quyền chứng nhận rằng lô sản phẩm đó theo đúng các yêu cầu trong giấy phép lưu hành. Ở một số nước, bằng luật định, người ta quy định việc xuất lô phải là nhiệm vụ của người được uỷ quyền của bộ phận sản xuất và người được uỷ quyền của bộ phận QC;

(h) Cần lưu giữ đủ lượng mẫu nguyên liệu ban đầu và thành phẩm để có thể kiểm nghiệm sản phẩm sau này nếu cần thiết; mẫu lưu phải được giữ trong bao bì ngoài trừ khi bao bì ngoài có kích cỡ đặc biệt lớn.



Chương 3

NHÂN VIÊN

MỤC TIÊU HỌC TẬP

- 1. Trình bày được các nguyên tắc, quy định liên quan đến nhân viên.*
- 2. Nêu được khái niệm, tiêu chuẩn, chức trách nhiệm vụ của nhân viên chủ chốt.*
- 3. Trình bày được các yêu cầu chung về đào tạo nhân viên.*
- 4. Trình bày được các nguyên tắc vệ sinh cá nhân.*

NỘI DUNG

1. NGUYÊN TẮC

Việc thiết lập và duy trì một hệ thống đảm bảo chất lượng đạt yêu cầu và tính chính xác của việc sản xuất cũng như kiểm tra chất lượng dược phẩm và hoạt chất dược dụng phụ thuộc vào yếu tố con người. Vì vậy, phải có đủ nhân viên có trình độ để thực hiện tất cả các công việc thuộc phạm vi trách nhiệm của nhà sản xuất. Cần xác định rõ trách nhiệm cá nhân, trách nhiệm này phải được cá nhân có liên quan hiểu rõ và được ghi lại trong bản mô tả công việc.

2. QUY ĐỊNH CHUNG

2.1. Nhà sản xuất cần có đủ nhân viên có trình độ chuyên môn cũng như kinh nghiệm thực tế cần thiết. Trách nhiệm giao cho mỗi cá nhân không nên quá nhiều khiến có thể dẫn đến nguy cơ đối với chất lượng sản phẩm.

2.2. Tất cả các cán bộ có trách nhiệm đều phải có bản mô tả công việc cụ thể và phải được giao quyền thích hợp để thực hiện các trách nhiệm đó. Nhiệm vụ của họ có thể được uỷ quyền cho các cán bộ cấp phó có trình độ đạt yêu cầu. Không nên có những khoảng hở cũng như sự chồng chéo thiếu lý giải trong trách nhiệm của các nhân viên liên quan đến việc áp dụng GMP. Nhà sản xuất phải có một sơ đồ tổ chức.

2.3. Tất cả nhân viên đều phải nắm bắt được các nguyên tắc GMP có ảnh hưởng tới họ và phải được đào tạo ban đầu cũng như đào tạo liên tục liên quan đến nhu cầu công việc của họ, kể cả về các hướng dẫn vệ sinh. Tất cả nhân viên đều phải được khuyến khích ủng hộ việc xây dựng và duy trì các tiêu chuẩn chất lượng cao.

2.4. Cần tiến hành các bước đề phòng người không có nhiệm vụ ra vào khu vực sản xuất, bảo quản và kiểm tra chất lượng. Những nhân viên không làm việc ở những khu vực này không được sử dụng những khu vực này thành lối qua lại.

3. NHÂN VIÊN CHỦ CHỐT

3.1. Nhân viên chủ chốt bao gồm trưởng bộ phận sản xuất, trưởng bộ phận QC và người được uỷ quyền. Những vị trí chủ chốt thường do nhân viên chính thức đảm nhiệm. Các vị trí trưởng bộ phận sản xuất và trưởng bộ phận kiểm tra chất lượng cần độc lập với nhau. Trong các công ty lớn, có thể cần phải uỷ quyền một số chức năng, tuy nhiên trách nhiệm thì không thể uỷ thác.

3.2. Nhân viên chủ chốt chịu trách nhiệm giám sát việc sản xuất và QC phải có các trình độ khoa học và kinh nghiệm thực tiễn theo quy định của luật pháp quốc gia.

Chuyên ngành đào tạo của họ nên bao gồm ngành học phối hợp giữa:

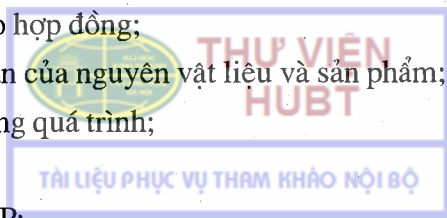
- + Hoá học (hoá hữu cơ hoặc hoá phân tích) hoặc hoá sinh, công nghệ hoá;
- + Vi sinh học;
- + Dược khoa và công nghệ dược, dược lý hoặc độc chất học;
- + Sinh lý học, hoặc các ngành khoa học có liên quan khác.

Nhân viên chủ chốt cũng cần có đủ kinh nghiệm thực tế trong sản xuất và đảm bảo chất lượng dược phẩm. Để có được những kinh nghiệm như vậy, có thể cần phải có giai đoạn chuẩn bị để họ thực tập dưới sự hướng dẫn về chuyên môn. Trình độ chuyên môn khoa học và kinh nghiệm thực tế của các chuyên gia phải đạt tới mức sao cho họ có thể thực hiện các đánh giá chuyên môn một cách độc lập, dựa trên việc áp dụng các nguyên tắc và hiểu biết khoa học về những vấn đề thực tiễn gặp phải trong sản xuất và QC dược phẩm.

3.3. Các vị trí trưởng bộ phận sản xuất và trưởng bộ phận QC có một số trách nhiệm chung, hoặc cùng thực hiện một số công việc liên quan đến chất lượng. Tùy thuộc vào luật pháp quốc gia, những trách nhiệm này có thể bao gồm:

- a) Phê duyệt quy trình thao tác bằng văn bản và các tài liệu khác, kể cả các sửa đổi;
- b) Theo dõi và kiểm soát môi trường sản xuất;
- c) Bảo đảm vấn đề vệ sinh trong nhà máy;
- d) Thẩm định quy trình và hiệu chuẩn thiết bị phân tích;
- e) Đào tạo, kể cả việc áp dụng và các nguyên tắc đảm bảo chất lượng;
- f) Phê duyệt và theo dõi nhà cung cấp nguyên vật liệu;
- g) Phê duyệt và theo dõi nhà sản xuất theo hợp đồng;
- h) Quy định và theo dõi điều kiện bảo quản của nguyên vật liệu và sản phẩm;
- i) Thực hiện và đánh giá các kiểm soát trong quá trình;
- j) Lưu giữ hồ sơ;
- k) Theo dõi việc tuân thủ quy định về GMP;

l) Kiểm tra, điều tra và lấy mẫu, nhằm theo dõi các yếu tố có thể có ảnh hưởng tới chất lượng sản phẩm.



3.4. Trách nhiệm của trưởng bộ phận sản xuất

- a) Đảm bảo sản phẩm được sản xuất và bảo quản theo đúng hồ sơ tài liệu phù hợp để có được chất lượng yêu cầu;
- b) Phê duyệt các hướng dẫn liên quan đến thao tác sản xuất, kể cả các IPC, và đảm bảo chúng được thực hiện một cách nghiêm ngặt;
- c) Đảm bảo hồ sơ sản xuất được đánh giá và ký bởi một người được giao nhiệm vụ này;
- d) Kiểm tra việc bảo trì nhà xưởng và máy móc thiết bị liên quan đến sản xuất;
- e) Đảm bảo việc thẩm định quy trình sản xuất và hiệu chuẩn các thiết bị kiểm soát đã được thực hiện và ghi chép lại trong hồ sơ và báo cáo;
- f) Đảm bảo việc thực hiện đào tạo ban đầu và đào tạo liên tục cho nhân viên sản xuất và việc đào tạo được điều chỉnh phù hợp với nhu cầu.

3.5. Trách nhiệm của trưởng bộ phận kiểm tra chất lượng

- a) Duyệt hoặc loại nguyên liệu ban đầu, nguyên vật liệu bao gói, sản phẩm trung gian, bán thành phẩm và thành phẩm;
- b) Đánh giá hồ sơ lô;
- c) Đảm bảo tất cả các phép thử cần thiết đều được thực hiện;
- d) Phê duyệt các hướng dẫn lấy mẫu, tiêu chuẩn, phương pháp thử, và các quy trình kiểm tra chất lượng khác;
- e) Phê duyệt và theo dõi việc kiểm nghiệm theo hợp đồng;
- f) Kiểm tra việc bảo dưỡng cơ sở, nhà xưởng và máy móc thiết bị;
- g) Đảm bảo các thẩm định phù hợp, kể cả thẩm định phương pháp phân tích và hiệu chuẩn thiết bị kiểm nghiệm đã được thực hiện;
- h) đảm bảo việc đào tạo ban đầu và đào tạo liên tục cho nhân viên bộ phận QC và việc đào tạo được điều chỉnh cho phù hợp với nhu cầu.

Trách nhiệm khác của bộ phận kiểm tra chất lượng được tóm tắt trong chương 11, mục 1.

3.6. Trách nhiệm của người được uỷ quyền

Người được uỷ quyền chịu trách nhiệm tuân thủ các quy định chuyên môn và quản lý liên quan đến chất lượng thành phẩm và chịu trách nhiệm phê duyệt cho xuất thành phẩm ra thị trường.

Người được uỷ quyền cũng tham gia vào các hoạt động khác, bao gồm:

- (a) Thực hiện (và xây dựng, nếu cần) hệ thống chất lượng;
- (b) Tham gia vào việc xây dựng sổ tay chất lượng của công ty;
- (c) Giám sát việc tự thanh tra định kỳ;
- (d) Giám sát bộ phận QC;
- (e) Tham gia việc kiểm tra bên ngoài (kiểm tra nhà cung cấp);
- (f) Tham gia vào các chương trình thẩm định

3.7. Chức năng phê duyệt cho xuất một lô thành phẩm hoặc một sản phẩm có thể được giao cho một người có trình độ và kinh nghiệm phù hợp, người này sẽ xuất sản phẩm theo đúng quy trình đã được phê duyệt. Điều này thường được thực hiện bởi bộ phận QA thông qua việc rà soát hồ sơ lô.

3.8. Người chịu trách nhiệm phê duyệt xuất một lô phải luôn đảm bảo rằng những yêu cầu sau đây được đáp ứng:

- (a) Các yêu cầu trong giấy phép lưu hành và giấy phép sản xuất sản phẩm đều được đáp ứng ở lô sản phẩm có liên quan;
- (b) Các nguyên tắc và hướng dẫn GMP đều được thực hiện;
- (c) Các quy trình sản xuất và kiểm nghiệm chủ yếu đều đã được thẩm định;
- (d) Tất cả các biện pháp kiểm tra và kiểm soát đều đã được thực hiện, có tính đến điều kiện sản xuất và hồ sơ sản xuất;
- (e) Bất kỳ thay đổi đã định trước hoặc sai lệch nào trong sản xuất và QC đều phải được báo cáo theo một hệ thống báo cáo xác định trước khi cho xuất bất kỳ sản phẩm nào. Những thay đổi như vậy có thể cần phải thông báo cho cơ quan quản lý được và phải được phê duyệt;
- (f) Bất kỳ một hoạt động lấy mẫu, thanh tra, kiểm nghiệm hay kiểm tra bổ sung nào đã được thực hiện hoặc triển khai, nếu cần, đối với những thay đổi định trước hoặc các sai lệch;
- (g) Tất cả hồ sơ sản xuất và QC đều đã được hoàn tất và thông qua các cán bộ giám sát được đào tạo phù hợp;
- (h) Các biện pháp kiểm tra, tự thanh tra và kiểm tra tại chỗ phù hợp đều được thực hiện bởi các nhân viên có kinh nghiệm và được đào tạo thích hợp;
- (i) Trưởng bộ phận kiểm tra chất lượng đã chấp thuận lô;
- (j) Tất cả các yếu tố có liên quan đều đã được cân nhắc, kể cả các yếu tố không liên quan cụ thể đến lô đang được xem xét (ví dụ việc chia nhỏ các lô từ một lượng đầu vào chung, những yếu tố liên quan đến quá trình sản xuất liên tục).

4. ĐÀO TẠO

4.1. Nhà sản xuất cần tổ chức đào tạo theo một chương trình bằng văn bản cho tất cả nhân viên có nhiệm vụ trong khu vực sản xuất và phòng QC (kể cả nhân viên kỹ thuật, bảo dưỡng và làm vệ sinh), và những nhân viên khác nếu cần.

4.2. Bên cạnh việc đào tạo cơ bản về lý thuyết và thực hành GMP, nhân viên mới tuyển cần được đào tạo về những vấn đề phù hợp với nhiệm vụ được giao. Việc đào tạo phải liên tục, và hiệu quả đào tạo phải được đánh giá định kỳ. Cần có chương trình đào tạo được phê duyệt chính thức và lưu giữ hồ sơ về đào tạo.

4.3. Nhân viên làm việc trong những khu vực có nguy cơ bị tạp nhiễm, ví dụ khu vực sạch hoặc những khu vực xử lý các nguyên vật liệu có hoạt tính cao, độc, truyền nhiễm hoặc dễ gây dị ứng, cần được đào tạo chuyên sâu.

4.4. Khái niệm QA và tất cả các biện pháp có khả năng nâng cao nhận thức và việc thực hiện đảm bảo chất lượng cần được bàn luận thấu đáo trong các khoá đào tạo.

4.5. Khách tham quan và nhân viên chưa qua đào tạo tốt nhất là không nên cho vào khu vực sản xuất và QC. Nếu không tránh được việc này họ phải được thông báo trước những thông tin có liên quan (đặc biệt là về vệ sinh cá nhân) và được trang bị các trang phục bảo hộ cần thiết. Cần giám sát họ chặt chẽ.

4.6. Người tư vấn và các nhân viên hợp đồng phải có chuyên môn về dịch vụ mà họ cung cấp. Các giấy tờ chứng minh trình độ chuyên môn cần phải được bổ sung vào hồ sơ đào tạo.

5. VỆ SINH CÁ NHÂN

5.1. Chương trình vệ sinh cần được thiết lập và phù hợp với các yêu cầu khác nhau trong phạm vi nhà máy. Chương trình cần bao gồm quy trình liên quan tới sức khỏe, các thực hành vệ sinh, và trang phục của nhân viên. Những quy trình này phải được tất cả nhân viên trong khu vực sản xuất và kiểm tra hiểu và làm theo một cách nghiêm ngặt. Chương trình vệ sinh phải được nhà quản lý khuyến khích cổ vũ và cần được bàn luận thấu đáo trong các khóa đào tạo.

5.2. Tất cả nhân viên cần được kiểm tra sức khỏe trước và khi đang được tuyển dụng. Những nhân viên thực hiện việc kiểm tra bằng mắt cần phải định kỳ kiểm tra mắt.

5.3. Nhân viên phải được đào tạo về thực hành vệ sinh cá nhân. Tất cả nhân viên tham gia sản xuất đều phải tuân thủ các quy định vệ sinh cá nhân ở mức độ cao. Cụ thể là, nhân viên phải được hướng dẫn rửa tay trước khi vào khu vực sản xuất. Cần có biển hướng dẫn và điều này phải được thực hiện nghiêm túc.

5.4. Bất kỳ ai vào bất kỳ lúc nào có biểu hiện bị ốm đau rõ rệt hoặc có vết thương hở có thể có ảnh hưởng bất lợi tới chất lượng sản phẩm đều không được phép tham gia xử lý nguyên liệu ban đầu, nguyên vật liệu bao gói, nguyên vật liệu trong quá trình sản xuất, hoặc sản phẩm, cho tới khi tình trạng sức khỏe được đánh giá là không còn nguy cơ nữa.

5.5. Tất cả nhân viên phải được hướng dẫn và khuyến khích báo cáo cho người phụ trách trực tiếp bất kỳ tình trạng nào (liên quan đến nhà máy, máy móc thiết bị hoặc nhân viên) mà họ cho là có thể ảnh hưởng bất lợi đến sản phẩm.

5.6. Nhân viên vận hành cần tránh tiếp xúc trực tiếp bằng tay với nguyên liệu ban đầu, nguyên vật liệu bao gói trực tiếp, sản phẩm trung gian và bán thành phẩm.

5.7. Để bảo vệ sản phẩm khỏi bị tạp nhiễm, nhân viên cần mặc trang phục sạch, phù hợp với nhiệm vụ được giao, kể cả mũ trùm tóc phù hợp. Quần áo đã dùng rồi nếu còn dùng lại phải được cất trong các ngăn kín riêng cho tới khi được giặt sạch, và tẩy trùng hoặc vô trùng nếu cần.

5.8. Không được phép hút thuốc, ăn, uống, nhai, để cây cối, thực phẩm, đồ uống và thuốc hút cũng như thuốc chữa bệnh của cá nhân trong khu vực sản xuất, phòng QC và khu vực bảo quản, hoặc trong các khu vực khác có thể gây ảnh hưởng bất lợi tới chất lượng sản phẩm.

5.9. Quy trình vệ sinh cá nhân, kể cả việc sử dụng quần áo bảo hộ phải áp dụng cho tất cả nhân viên đi vào khu vực sản xuất, cho dù là nhân viên chính thức hay thời vụ, hoặc không phải là nhân viên, ví dụ như nhân viên của bên hợp đồng, khách tham quan, các cán bộ quản lý cao cấp, và thanh tra viên.

Chương 4

NHÀ XƯỞNG VÀ THIẾT BỊ

MỤC TIÊU HỌC TẬP

1. Trình bày được nguyên tắc, quy định chung việc bố trí, thiết kế, xây dựng, sửa chữa, bảo dưỡng nhà xưởng.
2. Trình bày được các yêu cầu đặc trưng của các khu vực trong nhà xưởng sản xuất thuốc.
3. Trình bày được các yêu cầu về việc lựa chọn, thiết kế, lắp đặt, sử dụng, bảo dưỡng thiết bị máy móc.

NỘI DUNG

1. Nhà xưởng

1.1. Nguyên tắc

Nhà xưởng phải có vị trí, được thiết kế, xây dựng, sửa chữa và bảo dưỡng phù hợp với các thao tác sản xuất sẽ diễn ra.

1.2. Quy định chung

Bố trí mặt bằng và thiết kế của nhà xưởng phải nhằm mục đích giảm tối đa nguy cơ sai sót và đảm bảo làm vệ sinh cũng như bảo dưỡng có hiệu quả để tránh nhiễm chéo, tích tụ bụi hoặc rác, và nói chung là bất kỳ ảnh hưởng bất lợi nào tới chất lượng sản phẩm.

Ở những nơi sinh bụi (ví dụ trong các thao tác lấy mẫu, cân, trộn và chế biến, đóng gói thuốc bột), cần có biện pháp để tránh nhiễm chéo và tạo điều kiện làm vệ sinh dễ dàng.

Nhà xưởng phải được đặt trong một môi trường cùng với các biện pháp bảo vệ quá trình sản xuất để giảm tối đa nguy cơ gây tạp nhiễm đối với nguyên liệu hoặc sản phẩm.

Nhà xưởng sử dụng cho sản xuất thành phẩm được phải được thiết kế và xây dựng phù hợp để đảm bảo điều kiện vệ sinh tốt.

Nhà xưởng cần được bảo dưỡng cẩn thận, phải đảm bảo các hoạt động bảo dưỡng và sửa chữa không là nguy cơ cho chất lượng sản phẩm.

Nhà xưởng phải được làm vệ sinh và tẩy trùng nếu cần theo các quy trình chi tiết bằng văn bản. Cần lưu hồ sơ công việc vệ sinh.

Điện, ánh sáng, nhiệt độ, độ ẩm và việc thông gió phải phù hợp sao cho chúng không có ảnh hưởng bất lợi trực tiếp hoặc gián tiếp tới dược phẩm trong khi sản xuất và bảo quản, hoặc ảnh hưởng đến việc vận hành chính xác của máy móc thiết bị.

Nhà xưởng phải được thiết kế và trang bị sao cho có thể bảo vệ tối đa khỏi sự xâm nhập của côn trùng, chim chóc hoặc các động vật khác. Cần có một quy trình kiểm soát loài gặm nhấm và động vật gây hại.

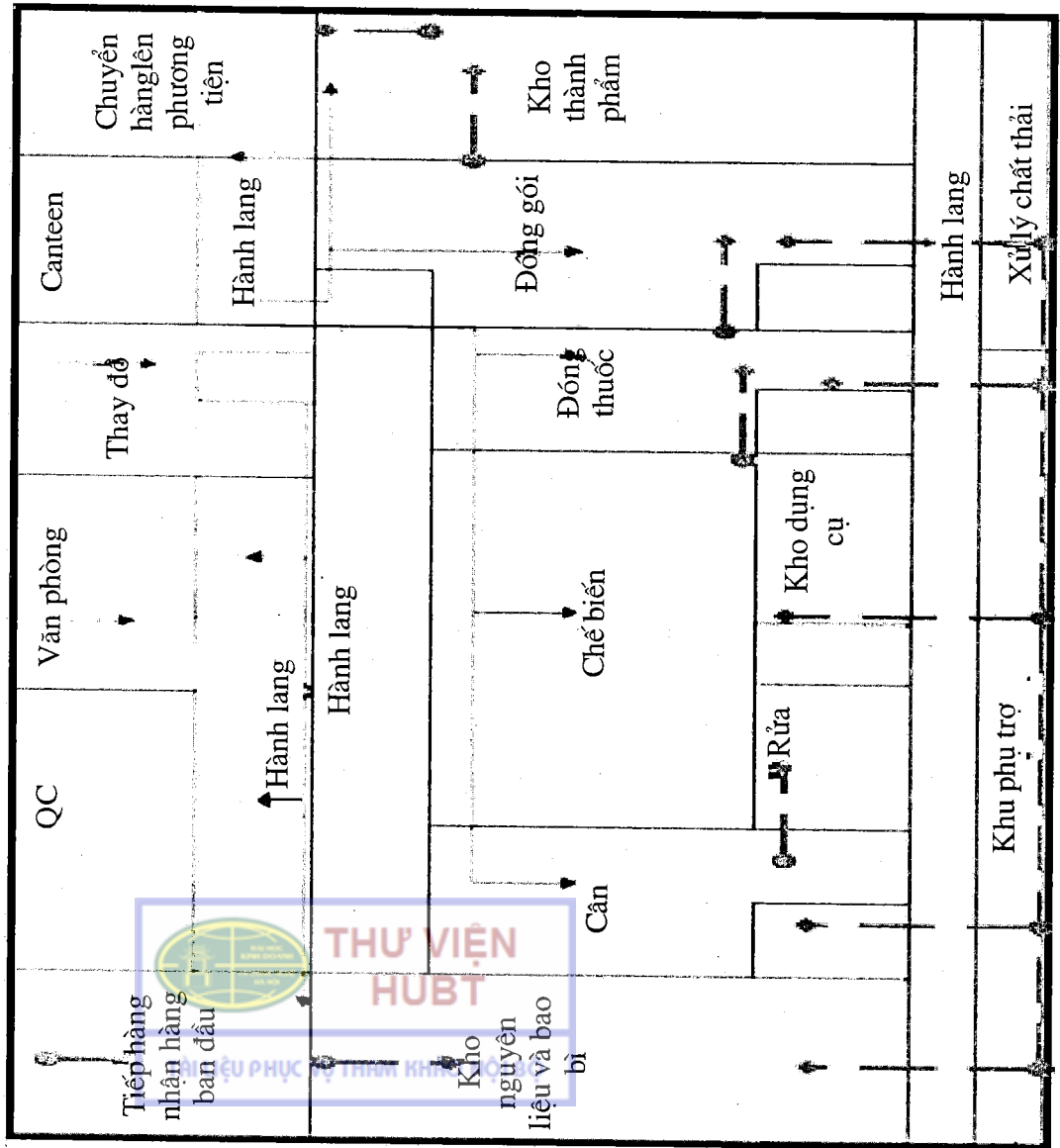
Nhà xưởng phải được thiết kế để đảm bảo dòng luân chuyển hợp lý của nguyên vật liệu và nhân viên.

Nơi đến
nguyên liệu

Lối đi khách
tham quan

Lối đi của
công nhân

Chuyển hàng



Đường đi của nguyên liệu

Đường đi của người

Khu: sạch

Khu: đóng gói

Khu: kiểm soát

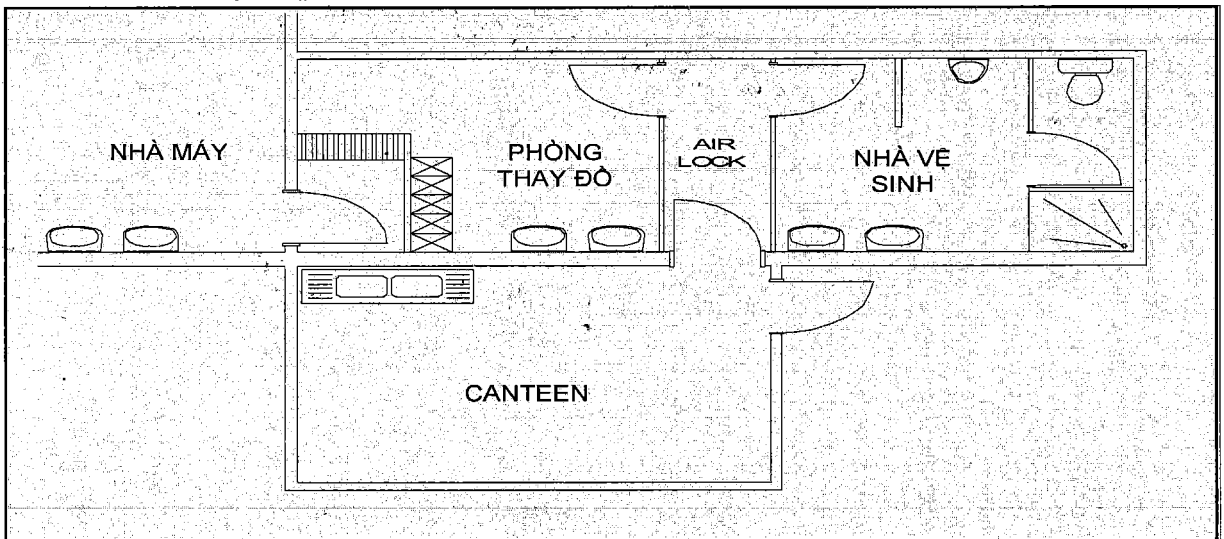
Hình 4.1. Dòng luân chuyển của người và nguyên liệu

Các phòng vệ sinh và nghỉ giải lao phải tách biệt khỏi khu vực sản xuất và kiểm nghiệm.

Phòng thay và giữ quần áo, khu vực tắm rửa và vệ sinh phải dễ dàng tiếp cận và phù hợp với số người sử dụng. Nhà vệ sinh không được thông trực tiếp với khu vực sản xuất và bảo quản.

Nếu điều kiện cho phép, xưởng bảo dưỡng nên tách khỏi khu vực sản xuất. Trường hợp có để phụ tùng và dụng cụ trong khu vực sản xuất, phải để trong phòng hoặc tủ có khoá dành riêng cho mục đích đó.

Nhà nuôi động vật phải cách ly tốt khỏi các khu vực khác, với lối ra vào riêng.



Hình 4.2. Sơ đồ khu phụ trong nhà máy sản xuất

1.4. Khu vực bảo quản

Khu vực bảo quản phải đủ rộng, cho phép bảo quản có trật tự nhiều loại nguyên vật liệu và sản phẩm, có sự phân biệt và cách ly phù hợp: nguyên liệu ban đầu và nguyên vật liệu bao gói, sản phẩm trung gian, bán thành phẩm và thành phẩm, sản phẩm biệt trữ, sản phẩm đã được phép xuất, bị loại, bị trả về hay sản phẩm thu hồi.

Khu vực bảo quản phải được thiết kế hoặc điều chỉnh để đảm bảo điều kiện bảo quản tốt. Đặc biệt là phải sạch sẽ, khô ráo, đủ ánh sáng và duy trì ở nhiệt độ chấp nhận được. Trong khu vực cần điều kiện bảo quản đặc biệt (ví dụ như về nhiệt độ, độ ẩm) thì phải đảm bảo các điều kiện này, có kiểm tra, theo dõi và ghi chép lại một cách thích hợp.

Khu vực nhận và xuất hàng phải bố trí riêng biệt và bảo vệ được nguyên vật liệu và sản phẩm trước thời tiết. Khu vực nhận phải được thiết kế và trang bị cho phép các thùng nguyên liệu được làm sạch nếu cần trước khi bảo quản.

Khi biệt trữ được bảo đảm bằng cách bảo quản ở những khu vực riêng biệt, những khu vực này phải có biển hiệu rõ ràng và chỉ những người có thẩm quyền mới được phép ra vào. Nếu sử dụng một hệ thống khác để thay thế biệt trữ cơ học hệ thống đó phải đảm bảo an toàn ở mức tương đương.

Cần bảo quản tách riêng nguyên vật liệu và sản phẩm bị loại, thu hồi hoặc bị trả về.

Những nguyên vật liệu có hoạt tính cao và tính phóng xạ, chất gây nghiện, hoặc các thuốc nguy hiểm, và các chất đặc biệt có nguy cơ bị lạm dụng, bắt lửa hoặc gây nổ phải được bảo quản ở khu vực an toàn và được bảo vệ.

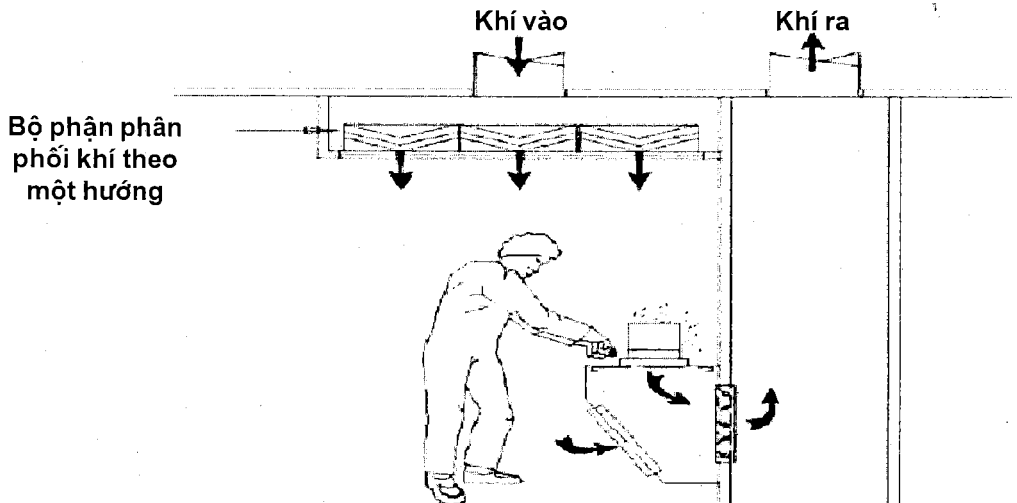
Nguyên vật liệu bao gói in sẵn được coi là rất quan trọng trong việc đảm bảo được phẩm đúng với nội dung trên nhãn, cần đặc biệt chú ý đến việc lấy mẫu và bảo quản an toàn những nguyên vật liệu này.

Thường cần phải có khu vực riêng để lấy mẫu nguyên liệu ban đầu. (Nếu lấy mẫu ở ngay khu vực bảo quản, phải tiến hành sao cho có thể tránh được tạp nhiễm hay nhiễm chéo).

1.5. Khu vực cân

Việc cân nguyên liệu ban đầu và ước tính sản lượng bằng cách cân thường được thực hiện ở khu vực cân riêng biệt được thiết kế cho mục đích này, ví dụ ở đó có biện pháp kiểm soát bụi.

Khu vực này có thể nằm trong khu vực bảo quản hoặc khu vực sản xuất.



Hình 4.3. Nhân viên đang cân nguyên liệu trong khu vực cân

1.6. Khu vực sản xuất

Để hạn chế tối đa nguy cơ gây nguy hiểm nghiêm trọng cho sức khỏe do sản phẩm bị nhiễm chéo, cần có nhà xưởng chuyên biệt và khép kín cho việc sản xuất những dược phẩm đặc biệt, ví dụ: những nguyên vật liệu dễ gây dị ứng (ví dụ penicillin), hoặc sinh phẩm (ví dụ các sinh vật sống). Việc sản xuất một số sản phẩm có hoạt tính cao khác, ví dụ một số kháng sinh, hormon môn, chất độc tế bào và những sản phẩm không phải dược phẩm, không nên tiến hành trong cùng một nhà xưởng. Trong những trường hợp ngoại lệ, có thể chấp nhận nguyên tắc sản xuất theo chiến dịch trong cùng nhà xưởng với điều kiện là phải đặc biệt thận trọng và có tiến hành các thẩm định cần thiết (kể cả thẩm định quy trình vệ sinh). Việc sản xuất các thuốc độc chuyên ngành, ví dụ như thuốc diệt côn trùng hoặc thuốc diệt cỏ, không được phép tiến hành ở nhà xưởng dành cho sản xuất dược phẩm.

Mặt bằng nhà xưởng phải được bố trí sao cho việc sản xuất được thực hiện trong những khu vực tiếp nối nhau, theo một trật tự hợp lý tương ứng với trình tự của các hoạt động sản xuất và tương ứng với mức độ sạch cần thiết.

Phải có đủ diện tích làm việc và bảo quản trong quá trình sản xuất để có thể đặt máy móc thiết bị và nguyên vật liệu một cách có trật tự và hợp lý, sao cho hạn chế tối đa nguy cơ lẫn lộn giữa các sản phẩm hoặc các thành phần của sản phẩm, tránh nhiễm chéo, và giảm tối đa nguy cơ bỏ sót hoặc áp dụng sai bất kỳ một bước sản xuất hay kiểm tra nào.

Ở những nơi nguyên liệu ban đầu, nguyên vật liệu bao gói trực tiếp và sản phẩm trung gian, bán thành phẩm tiếp xúc với môi trường, bề mặt bên trong (của tường, sàn và trần nhà) phải nhẵn và không có kẽ nứt cũng như chỗ nổi hờ, không được sinh ra các hạt tiểu phân, cho phép làm vệ sinh, và tẩy trùng nếu cần, dễ dàng và có hiệu quả.

Các ống dẫn, máng đèn, các điểm thông gió và các dịch vụ khác phải được thiết kế và lắp đặt sao cho tránh tạo ra các hốc khó làm vệ sinh. Khi bảo dưỡng, cần tiếp cận những dịch vụ này từ bên ngoài khu vực sản xuất, nếu được.

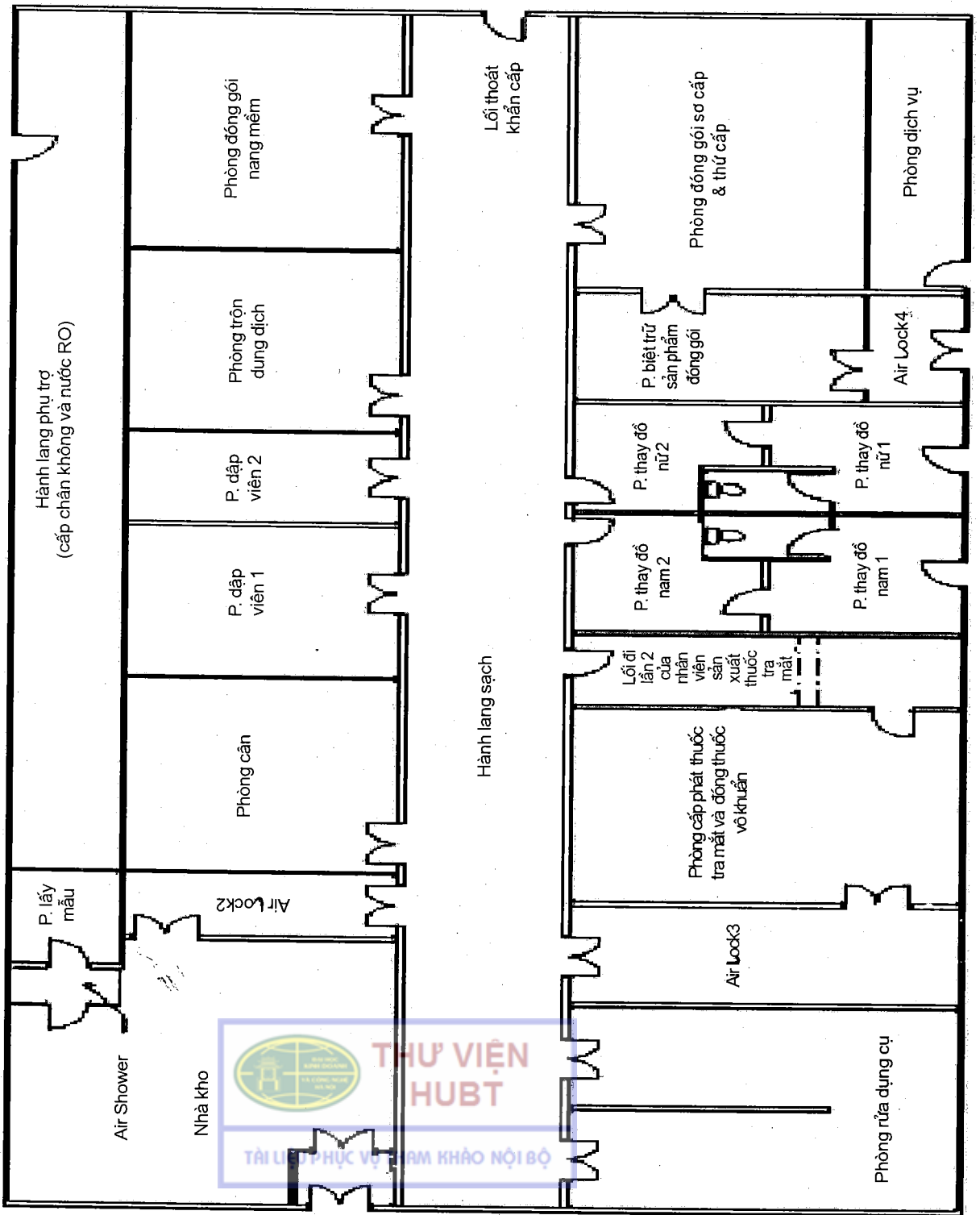
Các đường thoát nước phải đủ lớn, được thiết kế và trang bị để tránh trào ngược. Nếu có thể, cần tránh đường thoát nước hở. Nhưng nếu cần thiết phải có thì nên xây nông để dễ làm vệ sinh và tẩy trùng.

Khu vực sản xuất phải được thông gió tốt, có thiết bị kiểm soát không khí (bao gồm thiết bị lọc gió ở mức đủ để ngăn ngừa tạp nhiễm và nhiễm chéo cũng như kiểm soát được nhiệt độ và độ ẩm nếu cần) phù hợp với các sản phẩm đang được sản xuất, phù hợp với hoạt động sản xuất và với môi trường bên ngoài. Những khu vực này cần được theo dõi thường xuyên trong khi sản xuất và cả khi không sản xuất để đảm bảo vẫn đáp ứng được tiêu chuẩn thiết kế.

Khu vực xưởng đóng gói dược phẩm phải được thiết kế và bố trí đặc biệt để tránh lẫn lộn và nhiễm chéo.

Khu vực sản xuất phải đủ sáng, đặc biệt ở những nơi thực hiện việc kiểm tra bằng mắt thường trong quá trình sản xuất.





Hình 4.4. Sơ đồ mặt bằng nhà máy sản xuất dược phẩm

1.7. Khu vực kiểm tra chất lượng

Phòng kiểm nghiệm phải được tách biệt khỏi khu vực sản xuất. Những khu vực tiến hành phép thử sinh học, vi sinh, hoặc thử đồng vị phóng xạ phải cách biệt nhau.

Phòng kiểm nghiệm phải được thiết kế phù hợp với các hoạt động sẽ tiến hành tại đó. Cần có đủ diện tích để tránh lẫn lộn và nhiễm chéo. Cần có đủ diện tích phù hợp để bảo quản mẫu, chất chuẩn (nếu cần, có hệ thống làm mát), dung môi, thuốc thử và hồ sơ.

Thiết kế các phòng kiểm nghiệm phải tính đến tính phù hợp của vật liệu xây dựng, tránh khói và thông gió. Cần có hệ thống cấp không khí riêng biệt cho khu vực sản xuất và các phòng kiểm nghiệm. Các phòng kiểm nghiệm sinh học, vi sinh và đồng vị phóng xạ phải có riêng thiết bị xử lý không khí và các thiết bị khác.

Có thể cần có phòng riêng cho dụng cụ thí nghiệm để bảo vệ chúng khỏi bị nhiễu điện từ, rung động, tiếp xúc với độ ẩm quá mức, và các yếu tố ngoại cảnh khác, hoặc khi cần phải tách riêng các dụng cụ này.

2. Máy móc thiết bị

Máy móc thiết bị phải được bố trí, thiết kế, kết cấu, điều chỉnh và bảo dưỡng phù hợp với các thao tác sẽ thực hiện. Việc bố trí và thiết kế của máy móc phải nhằm mục đích giảm tối đa nguy cơ sai sót và cho phép làm vệ sinh và bảo dưỡng có hiệu quả, nhằm tránh nhiễm chéo, tích tụ bụi và bắn, và nói chung là tránh những tác động bất lợi đối với chất lượng sản phẩm.

Máy móc thiết bị phải được lắp đặt sao cho hạn chế được tối đa nguy cơ sai sót hoặc tạp nhiễm.

Các đường ống cố định cần được dán nhãn rõ ràng chỉ rõ nội dung bên trong, và hướng dòng chảy, nếu thích hợp.

Tất cả các đường ống và thiết bị phục vụ đều phải được đánh dấu thích hợp. Cần đặc biệt lưu ý đến những điểm nối hoặc thiết bị nối không đổi chỗ được của các đường dẫn khí hoặc dung dịch nguy hiểm.

Phải có cân và những thiết bị đo lường khác có khoảng và độ chính xác phù hợp cho các hoạt động sản xuất và kiểm tra chất lượng. Các thiết bị này phải được hiệu chuẩn theo lịch.

Máy móc thiết bị sản xuất phải được làm vệ sinh toàn diện theo một kế hoạch cụ thể.

Thiết bị và dụng cụ dùng trong phòng kiểm nghiệm phải phù hợp với quy trình thử nghiệm cần thực hiện.

Máy móc thiết bị sấy, rửa và làm vệ sinh phải được lựa chọn và sử dụng sao cho không trở thành nguồn gây tạp nhiễm.

Máy móc thiết bị sản xuất không được gây nguy hiểm cho sản phẩm. Những bộ phận của máy móc thiết bị sản xuất có tiếp xúc với sản phẩm không được gây phản ứng, tạo ra thêm chất hay hấp thụ chất ở mức độ có thể ảnh hưởng tới chất lượng sản phẩm.

Máy móc bị hỏng cần được đưa ra khỏi khu vực sản xuất và QC. Nếu không chuyển ra ngoài được, ít nhất thiết bị cũng phải được dán nhãn ghi rõ là đã hỏng, đề phòng vô ý sử dụng.

Bất cứ khi nào có thể, nên sử dụng các thiết bị kín. Khi dùng các máy móc thiết bị hở, hoặc khi mở máy móc thiết bị, cần thận trọng hạn chế tối đa tạp nhiễm.

Những máy móc thiết bị không chuyên dụng phải được làm vệ sinh theo những quy trình vệ sinh đã được thẩm định sau khi sản xuất các dược phẩm khác nhau để tránh gây tạp nhiễm.

Cần lưu giữ bản vẽ của các máy móc thiết bị và hệ thống thiết bị phụ trợ.

Chương 5

THẨM ĐỊNH, KHIẾU NẠI VÀ THU HỒI SẢN PHẨM

MỤC TIÊU HỌC TẬP

1. Trình bày được những yêu cầu đặc trưng của thẩm định.
2. Trình bày được nguyên tắc của khiếu nại và thu hồi sản phẩm.
3. Trình bày được những yêu cầu đặc trưng việc thực hiện xử lý khiếu nại và thu hồi sản phẩm.

NỘI DUNG

1. Thẩm định

Theo các nguyên tắc GMP, mỗi công ty dược phẩm phải xác định những công việc thẩm định cần thực hiện để chứng minh rằng những khía cạnh quan trọng trong các thao tác cụ thể đều được kiểm soát.

Những yếu tố chủ yếu trong chương trình thẩm định của một công ty cần được xác định rõ ràng và trình bày trong một kế hoạch thẩm định gốc.

Việc thẩm định phải thiết lập và cung cấp bằng chứng trên hồ sơ tài liệu rằng:

- + Nhà xưởng, khu vực phụ trợ, trang thiết bị và quy trình được thiết kế theo đúng như yêu cầu của GMP (thẩm định thiết kế hay DQ);
- + Nhà xưởng, khu vực phụ trợ và trang thiết bị đã được xây dựng và lắp đặt theo đúng tiêu chuẩn thiết kế của chúng (thẩm định lắp đặt hay IQ);
- + Nhà xưởng, khu vực phụ trợ và trang thiết bị hoạt động theo đúng tiêu chuẩn thiết kế của chúng (thẩm định vận hành hay OQ);
- + Một quy trình cụ thể sẽ liên tục sản xuất ra một sản phẩm đáp ứng các tiêu chuẩn và đặc tính chất lượng định trước của nó (thẩm định quy trình hay PV, còn được gọi là thẩm định hiệu năng hay PQ).

Bất kỳ khía cạnh nào của thao tác, kể cả những thay đổi đáng kể đối với nhà xưởng, cơ sở, trang thiết bị hay quy trình, có thể ảnh hưởng đến chất lượng sản phẩm, dù trực tiếp hay gián tiếp, cũng đều phải được thẩm định.

Không nên coi thẩm định là bài tập làm một lần. Cần phải có chương trình lâu dài theo sau lần thực hiện đầu tiên và lấy cơ sở là việc rà soát lại hàng năm.

Cần có tuyên bố cam kết duy trì tình trạng thẩm định liên tục trong các tài liệu liên quan của công ty, ví dụ như sổ tay chất lượng hoặc kế hoạch thẩm định gốc.

Cần xác định rõ trách nhiệm thực hiện việc thẩm định.

Các nghiên cứu thẩm định là một phần thiết yếu của GMP và cần được thực hiện theo đúng đề cương đã được xác định và được duyệt trước.

Cần chuẩn bị và lưu giữ một bản báo cáo tóm tắt các kết quả ghi lại được và kết luận.

Cần xây dựng các quy trình sản xuất và quy trình thao tác trên cơ sở các kết quả thẩm định.

Cần đặc biệt lưu ý tới việc thẩm định phương pháp phân tích, các hệ thống tự động và quy trình làm vệ sinh.

2. Khiếu nại

Nguyên tắc:

+ Tất cả các khiếu nại và các thông tin khác liên quan đến sản phẩm có khả năng bị sai hỏng đều phải được xem xét theo các quy trình bằng văn bản và phải có biện pháp khắc phục.

Quy trình khiếu nại:

+ Cần cử một người chịu trách nhiệm xử lý các khiếu nại và quyết định biện pháp xử lý, bên cạnh đó phải có đủ nhân viên hỗ trợ người này. Nếu người này không phải là người được ủy quyền, thì người được ủy quyền phải được thông báo về bất kỳ khiếu nại, điều tra hay thu hồi nào.

+ Cần có một SOP mô tả biện pháp tiến hành, có nêu việc cần cân nhắc đến biện pháp thu hồi, trong trường hợp khiếu nại liên quan đến một sai hỏng có thể xảy ra với sản phẩm.

+ Cần đặc biệt lưu ý xác định xem khiếu nại nhận được có phải vì lý do sản phẩm bị giả mạo không.

+ Bất kỳ khiếu nại nào liên quan đến sản phẩm bị sai hỏng phải được lập thành hồ sơ với đầy đủ các chi tiết và giấy tờ gốc, và phải được điều tra thấu đáo. Người chịu trách nhiệm về QC thường sẽ phải tham gia vào việc điều tra.

+ Nếu sản phẩm bị sai hỏng được phát hiện và nghi ngờ ở một lô, cần tính đến việc kiểm tra các lô khác nhằm xác định xem chúng có bị sai hỏng tương tự không. Đặc biệt phải kiểm tra các lô có sử dụng sản phẩm tái chế từ lô có sai sót.

+ Nếu cần thiết phải tiến hành các biện pháp phù hợp tiếp theo, có thể là thu hồi sản phẩm, sau khi đã điều tra và đánh giá về khiếu nại.

+ Tất cả các quyết định và biện pháp thực hiện liên quan đến khiếu nại đều phải được ghi vào hồ sơ và tham chiếu tới hồ sơ lô tương ứng.

+ Hồ sơ về khiếu nại cần được rà soát một cách thường xuyên để tìm ra dấu hiệu của những vấn đề đặc biệt hoặc việc lặp lại các sai sót có thể dẫn đến việc thu hồi những sản phẩm đã lưu hành.

Các hành động khác

Cần thông báo cho cơ quan có thẩm quyền trong trường hợp nhà sản xuất đang tính đến biện pháp xử lý các trường hợp có thể do lỗi của sản xuất, sản phẩm mất phẩm chất, bị làm giả hoặc bất kỳ vấn đề chất lượng nghiêm trọng nào của một sản phẩm.

Phân loại các sản phẩm sai hỏng

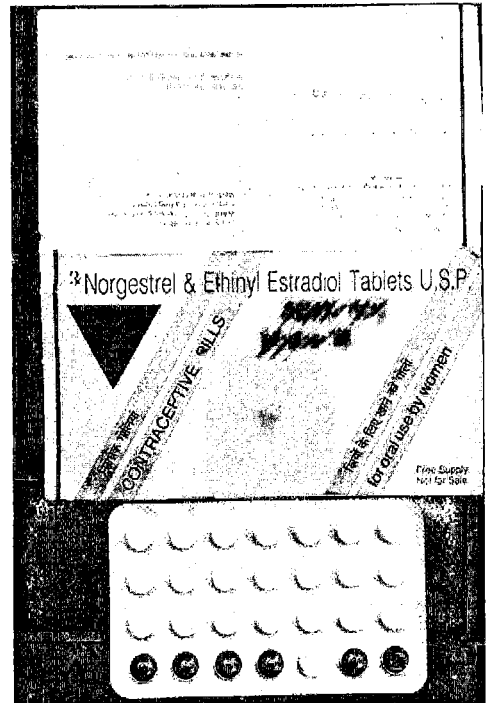
Hệ thống phân loại sau được một số nước công bố nhưng không có trong hướng dẫn của WHO:

+ *Sai hỏng nghiêm trọng*: Sai hỏng này có thể đe dọa đến tính mạng và yêu cầu công ty có hành động ngay lập tức với tất cả các giải pháp hợp lý bất kỳ trong hay ngoài giờ làm việc. Ví dụ:

- Sản phẩm được dán nhãn sai tên hoặc liều dùng không chính xác;
- Thuốc giả hoặc làm bậy có chủ ý;
- Thuốc vô khuẩn nhiễm vi sinh vật;

+ *Sai hỏng lớn*: Những sai hỏng này có thể gây cho bệnh nhân một vài nguy cơ nhưng không nguy hiểm đến tính mạng và sẽ yêu cầu thu hồi lô hoặc sản phẩm trong vài ngày. Ví dụ:

- Bất kỳ thông tin sai trên nhãn hoặc toa (hoặc thiếu thông tin) cho là nguy hiểm cho bệnh nhân;
- Nhiễm vi sinh đối với sản phẩm không vô khuẩn có một vài nguy hại cho bệnh nhân



Hình 5.1. Sản phẩm bị lỗi

- Không đúng tiêu chuẩn (Ví dụ: Hàm lượng hoạt chất).

+ *Sai hỏng khác*: Những sai hỏng này chỉ gây nguy cơ nhỏ cho bệnh nhân. Thu hồi lô hoặc sản phẩm sẽ được bắt đầu theo thường lệ trong vòng một vài ngày. Ví dụ:

- Bao bì bị bong/closure bị lỗi;

- Tạp nhiễm có thể gây hỏng hoặc bẩn, là nơi gây nguy cơ nhỏ bệnh nhân.

3. Thu hồi sản phẩm

Các lý do phải thu hồi sản phẩm:

+ Khiếu nại từ khách hàng;

+ Phát hiện lỗi GMP sau khi xuất xưởng;

+ Kết quả từ phép thử độ ổn định định kỳ không đạt yêu cầu;

+ Yêu cầu từ cơ quan quản lý nhà nước;

+ Kết quả từ cuộc thanh tra;

+ Giả mạo hoặc lừa đảo được phát hiện;

+ Báo cáo là có ADR...

Nguyên tắc thu hồi: cần có một hệ thống để thu hồi một cách nhanh chóng và có hiệu quả các sản phẩm được biết hoặc nghi ngờ là có sai hỏng trên thị trường.

Quy trình thu hồi:

+ Người được uỷ quyền phải chịu trách nhiệm điều hành và phối hợp việc thu hồi

+ Người này phải có đủ nhân viên để xử lý tất cả các khía cạnh trong thu hồi ở mức độ khẩn cấp thích hợp.

SOP thu hồi:

+ Cần có các quy trình bằng văn bản được sửa đổi và cập nhật thường xuyên giúp cho việc tổ chức các hoạt động thu hồi.

+ Các hoạt động thu hồi phải có khả năng triển khai nhanh chóng tới các tuyến cần thiết trong hệ thống phân phối.

+ Có một hướng dẫn bảo quản các sản phẩm thu hồi về tại một khu vực biệt lập an toàn trong khi chờ quyết định xử lý.

+ Cần ngay lập tức thông báo cho tất cả các cơ quan có thẩm quyền của tất cả các nước nơi sản phẩm đã được phân phối về dự định thu hồi một sản phẩm vì nó bị sai hỏng hoặc nghi ngờ là có sai hỏng.

Hồ sơ thu hồi:

+ Hồ sơ phân phối phải đảm bảo sẵn sàng để người được uỷ quyền xem xét, hồ sơ này phải có đầy đủ thông tin về:

- Đại lý bán buôn;

- Khách hàng được cung cấp trực tiếp (kể cả những người nhận mẫu thử lâm sàng và mẫu cho bác sỹ) để việc thu hồi có hiệu quả.

Tiến trình thu hồi sản phẩm:

+ Phải theo dõi và ghi lại vào hồ sơ diễn tiến của quá trình thu hồi.

+ Hồ sơ phải bao gồm biện pháp xử lý đối với sản phẩm bị thu hồi. Cần có một bản báo cáo cuối cùng, trong đó có số liệu đối chiếu giữa lượng sản phẩm đã phân phối và lượng sản phẩm thu hồi về.

+ Cần thường xuyên kiểm tra và đánh giá hiệu quả của kế hoạch thu hồi.

Chương 6

SẢN XUẤT VÀ KIỂM NGHIỆM THEO HỢP ĐỒNG

MỤC TIÊU HỌC TẬP

Trình bày được các nguyên tắc, quy tắc chung của việc sản xuất và kiểm nghiệm theo hợp đồng và trách nhiệm của các bên tham gia.

NỘI DUNG

1. NGUYÊN TẮC

Việc sản xuất và kiểm nghiệm theo hợp đồng cần được xác định rõ ràng, được thống nhất và có kiểm soát nhằm tránh những hiểu lầm có thể dẫn tới việc sản phẩm, công việc, hoặc hoạt động kiểm nghiệm không đạt chất lượng mong muốn.

2. QUY ĐỊNH CHUNG

Tất cả kế hoạch sản xuất và kiểm nghiệm theo hợp đồng, kể các những thay đổi dự kiến về kỹ thuật hoặc các kế hoạch khác, đều phải theo đúng giấy phép lưu hành của sản phẩm có liên quan.

Hợp đồng phải cho phép bên hợp đồng được kiểm tra cơ sở của bên nhận hợp đồng.

Trong trường hợp kiểm nghiệm theo hợp đồng, việc duyệt xuất hàng cuối cùng phải do người được uỷ quyền thực hiện.

3. BÊN HỢP ĐỒNG

Bên hợp đồng phải chịu trách nhiệm đánh giá năng lực của bên nhận hợp đồng về khả năng thực hiện thành công các phép thử hoặc công việc theo yêu cầu, mục đích là để duyệt các hoạt động theo hợp đồng, và để đảm bảo thông qua hợp đồng rằng các nguyên tắc GMP đã được tuân thủ.

Bên hợp đồng phải cung cấp cho bên nhận hợp đồng tất cả các thông tin cần thiết để tiến hành các hoạt động theo hợp đồng một cách chính xác theo đúng giấy phép lưu hành và các quy định luật pháp khác. Bên hợp đồng phải đảm bảo rằng bên nhận hợp đồng nhận thức đầy đủ về mọi vấn đề liên quan đến sản phẩm, công việc hay phép thử có thể gây hại cho nhà xưởng, máy móc thiết bị, nhân viên, các nguyên vật liệu hoặc các sản phẩm khác.

Bên hợp đồng phải đảm bảo rằng mọi sản phẩm và nguyên vật liệu đã chế biến do bên nhận hợp đồng giao lại đều đạt tiêu chuẩn, hoặc sản phẩm đã do người được uỷ quyền ra quyết định xuất xưởng.

4. BÊN NHẬN HỢP ĐỒNG

Bên nhận hợp đồng phải có đủ nhà xưởng, máy móc thiết bị, kiến thức và kinh nghiệm cũng như nhân viên đủ năng lực để thực hiện thoả đáng công việc do bên hợp đồng đặt ra. Chỉ những cơ sở có giấy phép sản xuất mới được thực hiện sản xuất theo hợp đồng.

Bên nhận hợp đồng không được chuyển cho bên thứ ba công việc đã được giao cho mình theo hợp đồng đã ký khi chưa được bên hợp đồng đánh giá và chấp nhận kế hoạch đó. Các kế hoạch đặt ra giữa bên nhận hợp đồng và bên thứ ba phải đảm bảo sao cho các thông tin về sản xuất và kiểm nghiệm cung cấp cho bên thứ ba tương tự như đã thực hiện giữa bên hợp đồng và bên nhận hợp đồng.

Bên nhận hợp đồng phải tránh những việc làm có thể có ảnh hưởng xấu đến chất lượng của sản phẩm sản xuất và/hoặc kiểm nghiệm cho bên hợp đồng.

5. BẢN HỢP ĐỒNG

Cần xây dựng bản hợp đồng giữa bên hợp đồng và bên nhận hợp đồng trong đó nêu rõ trách nhiệm của mỗi bên.

Bản hợp đồng phải nêu rõ cách người được uỷ quyền thực hiện đầy đủ trách nhiệm của mình trong việc phê duyệt xuất mỗi lô sản phẩm ra thị trường hoặc cấp phiếu kiểm nghiệm để đảm bảo sao cho mỗi lô được sản xuất và kiểm tra đạt theo các yêu cầu của giấy phép lưu hành.

Những khía cạnh kỹ thuật của hợp đồng phải do những người có thẩm quyền với đủ kiến thức phù hợp về công nghệ dược, kiểm nghiệm dược phẩm và về GMP soạn thảo.

Tất cả các kế hoạch sản xuất và kiểm nghiệm phải theo đúng giấy phép lưu hành sản phẩm và thống nhất giữa hai bên.

Bản hợp đồng phải chỉ rõ ai là người chịu trách nhiệm mua, kiểm nghiệm và xuất nguyên vật liệu, tiến hành việc sản xuất và kiểm tra chất lượng, kể cả kiểm tra trong quá trình sản xuất, và ai chịu trách nhiệm lấy mẫu và kiểm nghiệm. Trong trường hợp kiểm nghiệm theo hợp đồng, bản hợp đồng phải nêu rõ việc bên nhận hợp đồng có lấy mẫu tại cơ sở của nhà sản xuất hay không.

Hồ sơ sản xuất, kiểm nghiệm, phân phối và mẫu đối chiếu phải được lưu trữ bởi hoặc phải có sẵn đối với bên hợp đồng. Bất cứ hồ sơ nào có liên quan tới việc đánh giá chất lượng của một sản phẩm bị khiếu nại hoặc nghi ngờ có sai hỏng phải được truy cập và đề cập đến trong quy trình xử lý sai hỏng/thu hồi của bên hợp đồng.

Bản hợp đồng phải mô tả việc xử lý nguyên liệu ban đầu, sản phẩm trung gian, bán thành phẩm và thành phẩm nếu chúng bị loại. Trong đó cũng phải mô tả quy trình cần thực hiện nếu việc kiểm nghiệm theo hợp đồng cho thấy sản phẩm được kiểm nghiệm phải bị loại.

Chương 7

TỰ THANH TRA VÀ THANH TRA CHẤT LƯỢNG

MỤC TIÊU HỌC TẬP

Trình bày được các nguyên tắc, các bước thực hiện tự thanh tra và thanh tra chất lượng.

NỘI DUNG

1. NGUYÊN TẮC

Mục đích của tự thanh tra là để đánh giá việc tuân thủ của nhà sản xuất theo nguyên tắc GMP trong mọi lĩnh vực sản xuất và kiểm tra chất lượng. Cần lập chương trình tự thanh tra để phát hiện những khiếm khuyết trong việc thực hiện GMP và khuyến nghị các biện pháp khắc phục cần thiết. Cần tiến hành tự thanh tra thường xuyên, ngoài ra có thể tiến hành thanh tra trong các hoàn cảnh đặc biệt, ví dụ: trong trường hợp thu hồi sản phẩm hoặc sản phẩm liên tiếp bị loại, hoặc khi nhận được thông báo về kế hoạch thanh tra của cơ quan quản lý y tế. Nhóm chịu trách nhiệm về tự thanh tra cần bao gồm những nhân viên có thể đánh giá khách quan việc thực hiện GMP. Tất cả các biện pháp khắc phục đã khuyến nghị đều phải được thực thi. Quy trình tự thanh tra phải được ghi thành văn bản, và cần có chương trình khắc phục tiếp theo có hiệu quả.

2. NHỮNG MỤC TỰ THANH TRA

Cần xây dựng các hướng dẫn tự thanh tra nhằm đưa ra các yêu cầu chuẩn tối thiểu và thống nhất. Hướng dẫn có thể bao gồm các câu hỏi liên quan đến các yêu cầu của GMP ít nhất về các lĩnh vực sau:

- + Nhân viên;
- + Nhà xưởng, kể cả khu vực dành cho nhân viên;
- + Việc bảo dưỡng nhà xưởng và máy móc thiết bị;
- + Việc bảo quản nguyên liệu ban đầu và thành phẩm;
- + Máy móc thiết bị;
- + Sản xuất và IPC;
- + Kiểm tra chất lượng;
- + Hồ sơ tài liệu;
- + Nguyên tắc vệ sinh và vệ sinh;
- + Các chương trình thẩm định và thẩm định lại;
- + Hiệu chuẩn thiết bị và hệ thống đo lường;



- + Quy trình thu hồi;
- + Xử lý khiếu nại;
- + Kiểm soát nhãn;
- + Kết quả những lần tự thanh tra trước và những biện pháp khắc phục đã thực hiện.

3. NHÓM TỰ THANH TRA

Lãnh đạo công ty cần chỉ định một nhóm tự thanh tra có thành viên là các chuyên gia trong những lĩnh vực cụ thể và hiểu rõ về GMP. Thành viên của nhóm có thể được chỉ định từ nội bộ hoặc bên ngoài công ty.

4. ĐỊNH KỲ TỰ THANH TRA

Định kỳ tự thanh tra có thể tùy thuộc vào nhu cầu của công ty, nhưng ít nhất phải thực hiện hàng năm. Tần số tự thanh tra cần được nêu rõ trong quy trình tự thanh tra.

5. BÁO CÁO TỰ THANH TRA

Cần có một bản báo cáo sau khi kết thúc đợt tự thanh tra. Bản báo cáo cần bao gồm:

- + Kết quả tự thanh tra;
- + Đánh giá và kết luận;
- + Khuyến nghị các biện pháp khắc phục.

6. BIỆN PHÁP TIẾP THEO

Cần phải có một chương trình tiếp theo có hiệu quả. Ban lãnh đạo công ty cần đánh giá bản báo cáo tự thanh tra cũng như các biện pháp khắc phục nếu cần thiết.

7. THANH TRA VỀ CHẤT LƯỢNG

Việc thực hiện thanh tra về chất lượng nhằm hỗ trợ cho tự thanh tra. Thanh tra về chất lượng bao gồm việc kiểm tra và đánh giá toàn bộ hoặc một phần hệ thống chất lượng với mục đích cụ thể là để hoàn thiện hệ thống. Thanh tra về chất lượng thường được tiến hành bởi các chuyên gia bên ngoài hoặc độc lập, hoặc một nhóm do ban lãnh đạo công ty chỉ định. Thanh tra chất lượng có thể mở rộng sang thanh tra cả nhà cung cấp và bên nhận hợp đồng (Xem chương 6: Sản xuất và kiểm nghiệm theo hợp đồng).

8. THANH TRA VÀ CHẤP THUẬN NHÀ CUNG CẤP

Cán bộ chịu trách nhiệm về kiểm tra chất lượng phải cùng phối hợp với các bộ phận chức năng có liên quan khác trong việc chấp thuận nhà cung cấp để đảm bảo đó là những nhà cung cấp đáng tin cậy, có thể cung cấp nguyên liệu ban đầu và vật liệu bao gói đạt các tiêu chuẩn quy định.

Trước khi nhà cung cấp được chọn để đưa vào danh sách các nhà cung cấp được chấp thuận cần phải tiến hành đánh giá họ. Việc đánh giá này phải xem xét đến lịch sử của nhà cung cấp và tính chất của nguyên liệu cung cấp. Nếu tiến hành thanh tra cơ sở của nhà cung cấp, phải xác định được khả năng của nhà cung cấp trong việc tuân thủ các nguyên tắc GMP.

Chương 8

NGUYÊN VẬT LIỆU

MỤC TIÊU HỌC TẬP

1. Trình bày được các nguyên tắc, yêu cầu chung về nguyên vật liệu cho sản xuất dược phẩm.
2. Trình bày được các yêu cầu đặc trưng của mỗi loại nguyên vật liệu.

NỘI DUNG

1. NGUYÊN TẮC

Mục tiêu chính của một nhà máy dược phẩm là sản xuất ra thành phẩm dùng cho bệnh nhân bằng việc phối hợp các nguyên vật liệu (nguyên liệu ban đầu và bao bì)

Nguyên vật liệu gồm có nguyên liệu ban đầu, nguyên vật liệu bao gói, khí, dung môi, chất phụ gia, thuốc thử và các vật liệu nhãn mác.

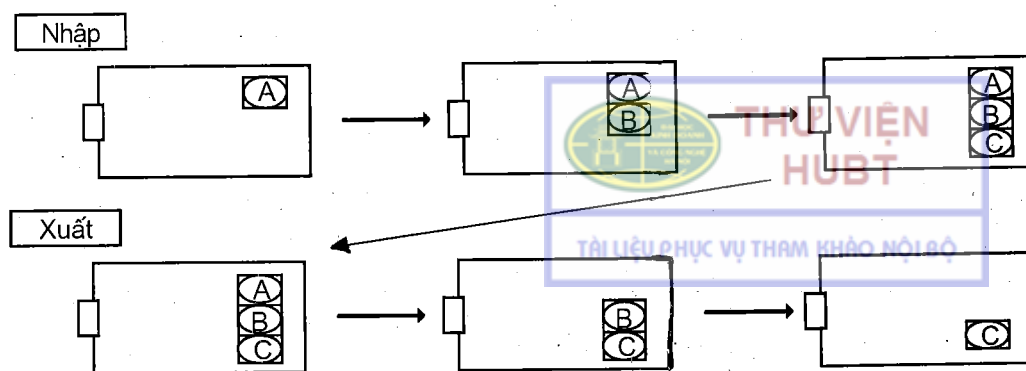
2. QUY ĐỊNH CHUNG

Không một nguyên vật liệu nào sử dụng cho các hoạt động như làm vệ sinh, bôi trơn thiết bị và kiểm soát côn trùng được cho tiếp xúc trực tiếp với sản phẩm. Nếu có thể, những nguyên vật liệu này phải đạt một tiêu chuẩn phù hợp (ví dụ tiêu chuẩn thực phẩm) nhằm hạn chế tối đa nguy cơ cho sức khỏe.

Tất cả nguyên liệu đầu vào và thành phẩm phải được biệt trữ ngay sau khi nhận hoặc chế biến, cho đến khi chúng được xuất đem sử dụng hoặc phân phối.

Tất cả nguyên liệu và sản phẩm đều phải được bảo quản trong điều kiện phù hợp do nhà sản xuất quy định và theo trật tự giúp phân biệt được các lô và theo nguyên tắc hết hạn trước - ra trước (FEFO - First In, First Out).

Nước dùng trong sản xuất dược phẩm phải phù hợp với mục đích sử dụng.



Hình 8.1. Sơ đồ nhập trước, xuất trước

3. NGUYÊN LIỆU BAN ĐẦU

Việc mua nguyên liệu ban đầu là một hoạt động quan trọng cần có sự tham gia của những nhân viên có hiểu biết sâu và toàn diện về sản phẩm và các nhà cung cấp.

Nguyên liệu ban đầu chỉ nên mua của những nhà cung cấp đã được duyệt, và nếu có thể, mua trực tiếp của hãng sản xuất. Các tiêu chuẩn do nhà sản xuất đặt ra cho nguyên liệu ban đầu nên được thảo luận với nhà cung cấp. Sẽ có lợi nếu tất cả những khía cạnh quan trọng trong sản xuất và kiểm tra chất lượng nguyên liệu ban đầu, kể cả các yêu cầu về quản lý, dán nhãn, và đóng gói, cũng như quy trình khiếu nại và loại bỏ, đều được nhất trí bằng hợp đồng giữa nhà sản xuất và nhà cung cấp.

Với mỗi chuyến hàng, thùng hàng ít nhất phải được kiểm tra xem bao bì và niêm phong có nguyên vẹn không, và sự tương ứng giữa đơn đặt hàng, phiếu giao hàng và nhãn của nhà cung cấp.

Tất cả nguyên liệu trước khi nhập kho đều phải được kiểm tra để đảm bảo đã giao đúng với đơn đặt hàng. Các thùng hàng phải được làm sạch khi cần, và dán nhãn nếu cần thiết với những thông tin quy định. Khi dán nhãn phụ trên thùng hàng, không được che mất thông tin gốc.

Thùng hàng bị hư hại hoặc bị bất kỳ vấn đề gì có thể ảnh hưởng bất lợi tới chất lượng của nguyên liệu cũng phải được ghi chép lại và báo cáo cho bộ phận kiểm tra chất lượng, sau đó phải tiến hành điều tra.

Nếu một đợt giao hàng bao gồm nhiều lô khác nhau, mỗi lô phải được tách riêng để lấy mẫu, kiểm nghiệm và xuất cho sử dụng.

Nguyên liệu ban đầu ở khu vực bảo quản phải được dán nhãn phù hợp. Nhãn ít nhất phải có những thông tin sau:

- + Tên sản phẩm và mã nội bộ khi cần áp dụng;
- + Số lô do nhà cung cấp quy định, và số kiểm soát hoặc số lô của nhà sản xuất, nếu có, đều phải được ghi vào hồ sơ để đảm bảo truy lại nguồn gốc;
- + Tình trạng của nguyên liệu đựng bên trong (ví dụ: đang biệt trữ, đang kiểm nghiệm, đã xuất, bị loại, bị trả lại, bị thu hồi);
- + Nếu thích hợp, ghi ngày hết hạn hoặc ngày cần phải tiến hành kiểm nghiệm lại.

Tên nguyên liệu	PARACETAMOL		
Số lô	011009		
Tình trạng	BIỆT TRỮ		
Ngày hết hạn hoặc thử lại	10/2014		
Ngày	20/11/2010		Chữ ký <i>Giang Ngân</i>

Hình 8.2. Nhãn nguyên liệu paracetamol đang biệt trữ (nhãn màu vàng)

Cần có các quy trình hoặc biện pháp phù hợp để đảm bảo nhận dạng được nguyên liệu đựng bên trong mỗi thùng nguyên liệu ban đầu. Cần phân biệt rõ các thùng nguyên liệu đã được lấy mẫu.

Chỉ những nguyên liệu ban đầu đã được bộ phận QC duyệt cho xuất để sử dụng và vẫn còn trong hạn dùng mới được đem sử dụng.

Chỉ người được giao nhiệm vụ mới được phép cấp phát nguyên liệu ban đầu theo một quy trình bằng văn bản, đảm bảo đúng loại nguyên liệu được cân hoặc đo lường chính xác vào các thùng đựng sạch có dán nhãn đúng.

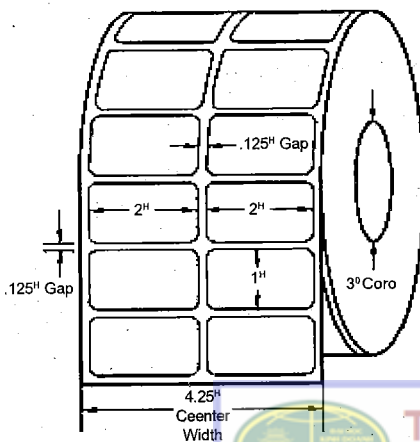
Mỗi nguyên liệu sau khi được cấp phát và trọng lượng hay thể tích của chúng phải được kiểm tra lại một cách độc lập. Việc kiểm tra này phải được ghi chép lại.

Nguyên liệu cấp phát để sản xuất mỗi lô thành phẩm phải được giữ cùng với nhau và dán nhãn rõ ràng để nhận biết điều đó.

4. NGUYÊN LIỆU BAO GÓI

Việc mua, quản lý, kiểm tra các nguyên liệu bao gói trực tiếp và bao bì in sẵn đều phải thực hiện như đối với nguyên liệu ban đầu.

Cần đặc biệt chú ý đến bao bì in sẵn. Bao bì in sẵn phải được bảo quản trong điều kiện an toàn để loại trừ khả năng bị tiếp cận trái phép. Nên sử dụng nhãn dính dạng cuộn nếu có thể. Các loại nhãn cắt rời đã in khác phải được bảo quản và vận chuyển trong các thùng riêng đóng kín để tránh lẫn lộn. Chỉ có người được giao nhiệm vụ mới được phép cấp phát nguyên liệu bao gói theo một quy trình bằng văn bản đã được duyệt.



Hình 8.3. Nhãn được làm thành cuộn

Mỗi lần giao hàng hoặc mỗi lô bao bì trực tiếp hoặc bao bì in sẵn phải được cấp một mã số đặc biệt hoặc một ký hiệu nhận dạng riêng.

Bao bì đóng gói trực tiếp hoặc bao bì in sẵn hết hạn hoặc không còn dùng được phải đem huỷ và việc huỷ bỏ này phải được lưu hồ sơ.

Tất cả sản phẩm và nguyên liệu bao gói khi giao cho bộ phận đóng gói sử dụng phải được kiểm tra về số lượng, nhận dạng, và đạt yêu cầu theo hướng dẫn đóng gói.

5. SẢN PHẨM TRUNG GIAN VÀ BÁN THÀNH PHẨM

Sản phẩm trung gian và bán thành phẩm phải được bảo quản trong điều kiện phù hợp.

Sản phẩm trung gian và bán thành phẩm nhập kho phải được xử lý khi nhận như đối với nguyên liệu ban đầu.

6. THÀNH PHẨM

Thành phẩm phải được biệt trữ cho tới khi được phép xuất, sau đó chúng được bảo quản vào khu vực hàng sử dụng được trong những điều kiện do nhà sản xuất quy định.

Việc đánh giá thành phẩm và hồ sơ tài liệu cần thiết cho việc duyệt xuất một sản phẩm ra thị trường được mô tả trong Chương 11: Thực hành tốt kiểm tra chất lượng.

7. NGUYÊN VẬT LIỆU BỊ LOẠI, PHỤC HỒI, TÁI CHẾ VÀ CHẾ BIẾN LẠI

Nguyên vật liệu và sản phẩm bị loại cần được dán nhãn rõ ràng chỉ rõ tình trạng và bảo quản riêng trong khu vực hạn chế ra vào. Chúng có thể được trả lại cho nhà cung cấp hoặc được tái chế hoặc huỷ kịp thời, tùy trường hợp. Biện pháp nào trước khi áp dụng cũng phải được phép của người được uỷ quyền và phải được ghi trong hồ sơ.

Việc tái chế hoặc phục hồi sản phẩm bị loại chỉ được phép trong trường hợp ngoại lệ và chỉ được thực hiện nếu chất lượng của thành phẩm không bị ảnh hưởng, nếu các chỉ tiêu chất lượng vẫn đạt, và nếu được thực hiện theo đúng các quy trình xác định đã được phê duyệt, sau khi đã đánh giá những nguy cơ có thể xảy ra. Cần lập hồ sơ theo dõi việc tái chế và phục hồi. Lô tái chế sẽ được cho một số lô mới.

Việc đưa một phần hoặc toàn bộ những lô trước đó đã đạt chất lượng yêu cầu, vào một lô sau của cùng sản phẩm ở một công đoạn sản xuất nhất định đều phải được phê duyệt trước. Việc phục hồi này phải được thực hiện theo đúng quy trình đã định sau khi đã đánh giá những nguy cơ có thể xảy ra, kể cả ảnh hưởng có thể có đối với tuổi thọ sản phẩm. Việc phục hồi phải được ghi vào hồ sơ.

Bộ phận kiểm tra chất lượng cần cân nhắc sự cần thiết phải tiến hành thêm các phép thử đối với bất kỳ thành phẩm nào đã được tái chế, chế biến lại hoặc có sử dụng sản phẩm phục hồi từ lô trước.

8. SẢN PHẨM THU HỒI

Sản phẩm thu hồi phải được nhận dạng và bảo quản riêng biệt trong khu vực đảm bảo an ninh cho tới khi có quyết định xử lý chúng. Quyết định này cần có càng sớm càng tốt.

9. HÀNG HOÁ BỊ TRẢ VỀ

Những sản phẩm bị trả về từ thị trường phải được huỷ, trừ khi chắc chắn được là chất lượng của chúng vẫn đạt yêu cầu; trong trường hợp đó, chúng có thể được cân nhắc cho bán lại, dán nhãn lại,

hoặc tiến hành một biện pháp nào khác chỉ sau khi được bộ phận kiểm tra chất lượng đánh giá một cách nghiêm ngặt theo một quy trình bằng văn bản. Cần đánh giá tất cả các yếu tố như tính chất của sản phẩm, điều kiện bảo quản đặc biệt nếu có yêu cầu, điều kiện và lịch sử của sản phẩm, và khoảng thời gian đã trôi qua kể từ khi sản phẩm được bán ra. Khi có bất kỳ nghi ngờ nào về chất lượng sản phẩm, không được cân nhắc cho xuất bán lại hoặc sử dụng lại. Bất kỳ biện pháp đã áp dụng nào cũng phải được ghi vào hồ sơ.

10. NGUYÊN VẬT LIỆU PHẾ THẢI

Cần có khu vực dành cho việc bảo quản thích hợp và an toàn đối với các nguyên vật liệu phế thải đang chờ xử lý. Các chất độc hại và nguyên vật liệu dễ cháy phải được bảo quản ở trong các tủ kín, riêng biệt và được thiết kế phù hợp, theo quy định của luật pháp quốc gia.

Nguyên vật liệu phế thải không được để lưu trữ. Chúng phải được dọn vào các thùng chứa phù hợp để chuyển ra chỗ tập hợp bên ngoài tòa nhà và phải được huỷ an toàn, hợp vệ sinh một cách thường xuyên, nhanh chóng.

11. NHỮNG VẤN ĐỀ KHÁC

Thuốc diệt côn trùng, thuốc diệt chuột, các chất sát trùng và các nguyên vật liệu làm vệ sinh không được gây ô nhiễm cho máy móc thiết bị, nguyên liệu ban đầu, nguyên vật liệu bao gói, nguyên vật liệu trong quá trình sản xuất, hoặc thành phẩm.



Chương 9

HỒ SƠ TÀI LIỆU

MỤC TIÊU HỌC TẬP

- 1. Trình bày được các nguyên tắc chung về hồ sơ tài liệu.*
- 2. Trình bày được các yêu cầu đặc trưng của mỗi loại hồ sơ, tài liệu.*

NỘI DUNG

1. NGUYÊN TẮC

Hồ sơ tài liệu tốt là một phần thiết yếu của hệ thống đảm bảo chất lượng và vì thế, cần phải có cho mọi khía cạnh của GMP. Mục đích của hồ sơ tài liệu là để xác định các tiêu chuẩn và quy trình cho tất cả các nguyên vật liệu và xác định phương pháp sản xuất cũng như QC; để đảm bảo tất cả nhân viên có liên quan đến sản xuất đều hiểu cần phải làm gì vào lúc nào; đảm bảo những người được uỷ quyền có tất cả những thông tin cần thiết khi quyết định cho xuất một lô thuốc ra thị trường; và đảm bảo có những bằng chứng trên hồ sơ, có thể tìm lại được và cung cấp cho thanh tra những hồ sơ cũng như đầu mối để tiến hành điều tra. Hồ sơ tài liệu đảm bảo có số liệu cần thiết cho việc thẩm định, rà soát và phân tích thống kê. Việc thiết kế và sử dụng hồ sơ tài liệu tùy thuộc vào nhà sản xuất. Trong một số trường hợp một vài hoặc toàn bộ các tài liệu mô tả dưới đây được gộp chung với nhau, nhưng thường chúng được tách riêng.

2. QUY ĐỊNH CHUNG

Hồ sơ tài liệu cần được thiết kế, soạn thảo, rà soát và phân phát một cách thận trọng. Hồ sơ tài liệu phải tuân thủ các phần có liên quan của giấy phép sản xuất và lưu hành.

Hồ sơ tài liệu phải được người có thẩm quyền phù hợp phê duyệt, ký và ghi ngày tháng. Không được thay đổi hồ sơ tài liệu khi chưa được phép.

Hồ sơ tài liệu phải có nội dung rõ ràng: nêu rõ tiêu đề, bản chất và mục đích của hồ sơ. Phải trình bày có trật tự và dễ kiểm tra. Những tài liệu sao chụp phải rõ ràng và dễ đọc. Khi sao chụp các tài liệu gốc để có tài liệu làm việc không được có sai sót trong quá trình sao chụp.

Hồ sơ tài liệu phải thường xuyên được rà soát và cập nhật. Khi một tài liệu đã được sửa đổi, cần phải có hệ thống ngăn ngừa việc vô ý sử dụng những phiên bản cũ. Những tài liệu đã được thay thế phải được lưu lại trong một thời gian phù hợp.

Những hồ sơ tài liệu đòi hỏi phải nhập số liệu, thì số liệu nhập phải rõ ràng, dễ đọc và không tẩy xóa được. Cần có đủ khoảng trống cho việc nhập số liệu đó.

Bất kỳ thay đổi nào đối với một tài liệu cũng phải được ký và ghi ngày; việc thay đổi phải bảo đảm có thể đọc được thông tin cũ. Khi cần phải ghi lại cả lý do thay đổi.

Cần lập hồ sơ hoặc hoàn tất hồ sơ khi tiến hành bất kỳ hoạt động nào sao cho mọi hoạt động quan trọng liên quan đến sản xuất được phẩm đều có thể truy ngược lại được. Hồ sơ sổ sách phải được lưu giữ cho đến ít nhất một năm sau khi thành phẩm liên quan hết hạn.

Số liệu (và hồ sơ cần lưu giữ) có thể được ghi lại bằng hệ thống xử lý số liệu điện tử hoặc cách ghi hình hoặc các phương tiện đáng tin cậy khác. Cần phải có công thức gốc và quy trình thao tác chuẩn chi tiết liên quan đến hệ thống sử dụng và phải kiểm tra độ chính xác của số liệu ghi chép. Nếu hồ sơ tài liệu được xử lý bằng phương pháp xử lý số liệu điện tử, chỉ có người được uỷ quyền mới được phép nhập hoặc thay đổi số liệu trong máy tính, và luôn phải có một hồ sơ ghi lại các thay đổi hay xoá bỏ đó. Phải hạn chế truy cập bằng cách sử dụng mật khẩu hoặc các biện pháp khác và việc nhập các số liệu quan trọng cần được kiểm tra một cách độc lập. Hồ sơ lô được lưu trên máy tính phải được bảo vệ bằng cách sao lại sang băng từ, vi phim, in ra giấy, hoặc các biện pháp khác. Điều đặc biệt quan trọng là trong thời gian lưu giữ, số liệu phải luôn sẵn sàng khi cần truy cập.

3. NHỮNG HỒ SƠ TÀI LIỆU CẦN THIẾT

3.1. Nhân

Nhãn dùng cho bao bì đựng, máy móc thiết bị hoặc nhà xưởng phải rõ ràng, không mập mờ và phải theo mẫu chung thống nhất của công ty. Thường bên cạnh câu chữ trên nhãn, việc sử dụng màu sắc để chỉ tình trạng cũng rất hữu ích (ví dụ đang biệt trữ, đã được chấp nhận, bị loại hoặc sạch).

Tất cả thuốc thành phẩm đều phải được nhận dạng bằng nhãn theo quy định của quốc gia, và ít nhất phải có những thông tin sau:

- a) Tên sản phẩm;
- b) Danh mục hoạt chất (nếu được, ghi tên INN), chỉ rõ lượng của mỗi hoạt chất, và công bố lượng tịnh, (ví dụ: số đơn vị liều lượng, cân nặng hoặc thể tích);
- c) Số lô do nhà sản xuất đặt;
- d) Ngày hết hạn ở dạng không mã hoá;
- e) Những điều kiện bảo quản đặc biệt hoặc những thận trọng cần thiết trong xử lý;
- f) Hướng dẫn sử dụng và những cảnh báo và thận trọng cần thiết;
- g) Tên và địa chỉ của nhà sản xuất hoặc công ty hay người chịu trách nhiệm đưa sản phẩm ra thị trường.

Đối với chất chuẩn, nhãn và/hoặc tài liệu đi kèm phải chỉ rõ hoạt lực hay nồng độ, ngày sản xuất, ngày hết hạn, ngày mở bao bì lần đầu, điều kiện bảo quản và số kiểm soát nếu có.

3.2. Tiêu chuẩn và quy trình kiểm nghiệm

Quy trình kiểm nghiệm mô tả trong hồ sơ tài liệu phải được thẩm định trong hoàn cảnh nhà xưởng và máy móc hiện có trước khi được phê duyệt để sử dụng cho kiểm nghiệm thường quy;

Cần có các tiêu chuẩn được phê duyệt phù hợp và ghi ngày tháng, bao gồm các phép thử định tính, định lượng, tạp chất, và chất lượng, đối với nguyên liệu ban đầu, nguyên liệu bao gói và thành phẩm; nếu được cần có tiêu chuẩn cho cả sản phẩm trung gian và bán thành phẩm. Cần có các tiêu chuẩn đối với nước, dung môi và thuốc thử (ví dụ như các acid và base) sử dụng trong sản xuất.

Mỗi tiêu chuẩn đều phải được phê duyệt, ký, ghi ngày tháng và lưu giữ ở bộ phận QC, bộ phận QA hoặc trung tâm hồ sơ tài liệu. Các tiêu chuẩn đối với nguyên liệu ban đầu, sản phẩm trung gian, bán thành phẩm, thành phẩm và nguyên vật liệu bao gói được đề cập ở mục 3.3.

Có thể cần phải định kỳ sửa đổi lại các tiêu chuẩn để chúng phù hợp với các phiên bản mới của dược điển quốc gia hoặc các dược điển chính thức khác.

Cần phải có dược điển, các tiêu chuẩn tham khảo, phổ tham khảo và các tài liệu tham khảo khác trong phòng kiểm nghiệm.

3.3. Tiêu chuẩn đối với nguyên liệu ban đầu và nguyên liệu bao gói

Tiêu chuẩn đối với nguyên liệu ban đầu, bao bì sơ cấp và bao bì có in ấn nếu thích hợp cần có mô tả đối với nguyên vật liệu, trong đó có:

- + Tên được đặt (nếu có thể nêu cả tên INN) và mã số nội bộ;
- + Tham chiếu đến chuyên luận của dược điển, nếu có;
- + Các yêu cầu về định tính và định lượng, với giới hạn cho phép.

Tùy thuộc vào yêu cầu của công ty, tiêu chuẩn có thể có thêm các thông tin khác, ví dụ như:

- + Nhà cung cấp và nhà sản xuất gốc của nguyên vật liệu;
- + Một mẫu bao bì có in ấn;
- + Hướng dẫn lấy mẫu và kiểm nghiệm, hoặc tham chiếu đến quy trình thực hiện;
- + Điều kiện bảo quản và các thận trọng;
- + Thời hạn bảo quản tối đa trước khi kiểm nghiệm lại.

Nguyên vật liệu bao gói phải đạt tiêu chuẩn, và phải tương thích với nguyên liệu và/hoặc sản phẩm chứa trong đó. Nguyên vật liệu cần được kiểm tra về tiêu chuẩn chất lượng, các sai hỏng và tính chính xác của các dấu hiệu nhận dạng.

Hồ sơ tài liệu mô tả quy trình kiểm nghiệm phải nêu rõ tần suất quy định đối với việc định lượng lại mỗi nguyên liệu ban đầu, tùy thuộc vào tuổi thọ của chúng.

3.4. Tiêu chuẩn đối với sản phẩm trung gian và bán thành phẩm

Cần có tiêu chuẩn đối với sản phẩm trung gian và bán thành phẩm. Các tiêu chuẩn phải tương tự như tiêu chuẩn đối với nguyên liệu ban đầu hoặc thành phẩm, nếu phù hợp.

3.5. Tiêu chuẩn thành phẩm

Tiêu chuẩn thành phẩm cần có:

- + Tên sản phẩm và mã tham khảo nếu có;

- + Tên mỗi hoạt chất (và tên INN, nếu có);
- + Công thức hoặc tham chiếu công thức;
- + Mô tả dạng bào chế và chi tiết đóng gói;
- + Hướng dẫn lấy mẫu và kiểm nghiệm, hoặc tham chiếu đến quy trình thực hiện;
- + Yêu cầu về định tính và định lượng, với giới hạn cho phép;
- + Điều kiện bảo quản và các thận trọng nếu có;
- + Tuổi thọ.

3.6. Công thức gốc

Cần có công thức gốc được phê duyệt chính thức cho mỗi sản phẩm và mỗi cỡ lô sản xuất;

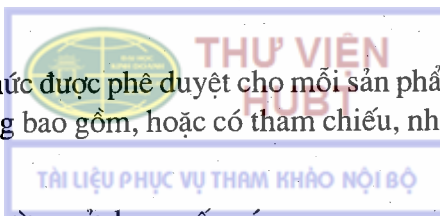
Công thức gốc cần có:

- + Tên sản phẩm, có mã tham khảo của sản phẩm liên quan đến tiêu chuẩn của nó;
- + Mô tả dạng bào chế, hàm lượng, và cỡ lô;
- + Danh mục các nguyên liệu ban đầu được sử dụng (tên INN nếu có), lượng của mỗi chất, được mô tả bằng tên và ký hiệu tham khảo thống nhất cho loại nguyên liệu đó (cần nêu rõ chất nào sẽ bị mất đi trong quá trình chế biến);
- + Công bố sản lượng thành phẩm dự kiến và giới hạn cho phép, và sản lượng sản phẩm trung gian, nếu có.
- + Nêu địa điểm chế biến và thiết bị sử dụng chủ yếu;
- + Các phương pháp, hoặc tham chiếu phương pháp, được sử dụng để chuẩn bị và vận hành các máy móc thiết bị quan trọng, ví dụ như làm vệ sinh (đặc biệt sau khi thay đổi sản phẩm), lắp đặt, hiệu chuẩn, vô trùng, sử dụng;
- + Hướng dẫn chế biến chi tiết lần lượt từng bước (ví dụ: kiểm tra nguyên vật liệu, xử lý sơ bộ, trình tự thêm các nguyên vật liệu, thời gian trộn, nhiệt độ);
- Hướng dẫn đối với các IPC sản xuất và các giới hạn tương ứng;
- Nếu cần, quy định về bảo quản sản phẩm, kể cả bao bì, nhãn và các điều kiện bảo quản đặc biệt;
- Những điều cần đặc biệt thận trọng.

3.7. Hướng dẫn đóng gói

Cần có các hướng dẫn đóng gói chính thức được phê duyệt cho mỗi sản phẩm, quy cách đóng gói và dạng đóng gói. Các hướng dẫn thường bao gồm, hoặc có tham chiếu, những nội dung sau:

- + Tên sản phẩm;
- + Mô tả dạng bào chế, hàm lượng, và đường sử dụng nếu có;
- + Quy cách đóng gói được nêu bằng số lượng, trọng lượng, hoặc thể tích sản phẩm trong bao bì ngoài cùng;



+ Danh mục đầy đủ tất cả các nguyên vật liệu bao gói cần cho một cỡ lô chuẩn, bao gồm số lượng, cỡ, và dạng, có mã hoặc số tham khảo liên quan đến tiêu chuẩn cho mỗi loại nguyên vật liệu bao gói;

+ Nếu phù hợp, có ví dụ hoặc bản sao của nguyên vật liệu có in ấn có liên quan và mẫu của chúng, trên đó chỉ rõ chỗ nào ghi số lô và ngày hết hạn;

+ Các thận trọng đặc biệt cần được thực hiện, kể cả phải kiểm tra kỹ khu vực và thiết bị đóng gói nhằm đảm bảo đã dọn quang dây chuyền trước và sau khi thực hiện hoạt động đóng gói;

+ Mô tả thao tác đóng gói, bao gồm cả những thao tác phụ trợ quan trọng, và máy móc thiết bị sử dụng;

+ Chi tiết những lần IPC đóng gói, có hướng dẫn lấy mẫu và giới hạn cho phép.

3.8. Hồ sơ chế biến lô

Cần lưu giữ hồ sơ chế biến lô cho mỗi một lô sản xuất. Hồ sơ cần dựa trên những phần liên quan trong tiêu chuẩn gốc đã được duyệt hiện sử dụng. Phương pháp chuẩn bị hồ sơ cần được thiết kế sao cho tránh được những sai sót. (Nên sao chụp lại hoặc dùng các chương trình máy tính đã được thẩm định. Nên tránh việc chép tay lại các tài liệu đã được duyệt).

Trước khi bắt đầu chế biến, cần kiểm tra để đảm bảo máy móc thiết bị và nơi sản xuất không còn những sản phẩm, hồ sơ tài liệu hoặc nguyên vật liệu từ lô trước không cần thiết cho quy trình chế biến hiện tại, và máy móc thiết bị đã sạch và phù hợp cho mục đích sử dụng. Phải ghi chép lại việc kiểm tra này.

Trong khi pha chế, cần ghi lại những thông tin sau vào thời điểm tiến hành mỗi thao tác, và sau khi hoàn thành hồ sơ ghi chép phải được đề ngày tháng và do người chịu trách nhiệm pha chế ký tên:

+ Tên sản phẩm;

+ Số lô đang sản xuất;

+ Ngày và giờ bắt đầu, ngày giờ thực hiện các công đoạn trung gian chính, và ngày giờ hoàn thành việc sản xuất;

+ Tên người chịu trách nhiệm ở mỗi công đoạn sản xuất;

+ Chữ ký tắt của nhân viên vận hành ở mỗi bước sản xuất chính và, nếu phù hợp, của người kiểm tra mỗi thao tác (ví dụ khi cân);

+ Số lô và/hoặc số kiểm soát phân tích và khối lượng thực tế của mỗi nguyên liệu ban đầu (kể cả số lô và khối lượng của nguyên liệu phục hồi hoặc tái chế cho thêm vào);

+ Bất kỳ thao tác chế biến liên có quan nào, và những máy móc thiết bị chính được sử dụng;

+ Các kiểm tra trong quá trình sản xuất đã thực hiện, chữ ký tắt của người thực hiện, và kết quả;

+ Lượng sản phẩm có được ở mỗi công đoạn sản xuất trọng tâm (sản lượng), và những nhận xét hoặc giải thích về những sai lệch có ý nghĩa so với sản lượng dự kiến;

+ Ghi chú về những sự cố đặc biệt, nêu rõ chi tiết, có chữ ký duyệt những sai lệch so với công thức gốc.

3.9. Hồ sơ đóng gói lô

Cần lưu giữ hồ sơ đóng gói lô cho mỗi lô hoặc một phần của lô đã chế biến. Hồ sơ này cần dựa trên các phân liên quan của hướng dẫn đóng gói, và cần có phương pháp chuẩn bị các hồ sơ này để tránh những sai sót trong sao chép. (Nếu sử dụng biện pháp sao chụp hoặc dùng các chương trình máy tính đã được thẩm định. Tránh chép tay lại các tài liệu đã được duyệt)

Trước khi bắt đầu bất kỳ thao tác đóng gói nào, cần kiểm tra để đảm bảo máy móc thiết bị và nơi đóng gói không còn sản phẩm đóng gói trước đó, tài liệu, hoặc nguyên vật liệu không cần thiết cho thao tác đóng gói hiện tại, và máy móc thiết bị đã sạch và phù hợp cho mục đích sử dụng. Cần ghi chép lại việc kiểm tra đó.

Cần ghi chép lại những thông tin sau đây vào thời điểm thực hiện mỗi thao tác, cần ghi rõ ngày và tên người chịu trách nhiệm với chữ ký của người này hoặc mặt khẩu máy tính:

- + Tên sản phẩm, số lô, lượng bán thành phẩm chờ đóng gói, cũng như số lô và lượng thành phẩm dự kiến, lượng thành phẩm có được trong thực tế, và đối chiếu;
- + Ngày và giờ thực hiện thao tác đóng gói;
- + Tên người chịu trách nhiệm tiến hành các thao tác đóng gói;
- + Chữ ký tắt của nhân viên vận hành ở các bước chính;
- + Các kiểm tra nhận dạng và kiểm tra việc tuân thủ theo hướng dẫn đóng gói, kể cả các kết quả kiểm tra trong quá trình đóng gói;
- + Chi tiết các thao tác đóng gói đã thực hiện, có nêu cả máy móc thiết bị và dây chuyền đóng gói đã sử dụng, và nếu cần, các hướng dẫn về việc bảo quản sản phẩm chưa đóng gói, hoặc hồ sơ ghi lại việc trả sản phẩm chưa đóng gói về khu vực bảo quản;
- + Bất cứ khi nào có thể, lưu lại mẫu bao bì in sẵn, kể cả mẫu được duyệt để đem in, việc kiểm tra thường xuyên (nếu phù hợp) đối với số lô, ngày hết hạn và bất kỳ thông tin in thêm nào;
- + Ghi chú về bất kỳ sự cố đặc biệt nào, bao gồm chi tiết những sai lệch so với hướng dẫn đóng gói, có văn bản phê duyệt của người có thẩm quyền;
- + Số lượng và số tham khảo hay nhận dạng của tất cả bao bì in sẵn và bán thành phẩm đã xuất ra đóng gói, đã đóng gói, đã hủy hoặc đã trả về kho, và số lượng sản phẩm có được để có thể đối chiếu đầy đủ.

3.10. Quy trình thao tác chuẩn và hồ sơ ghi chép

Cần có các S.O.P và hồ sơ ghi lại mỗi thao tác đã tiến hành hoặc, các kết luận đối với:

- + Việc lắp đặt và thẩm định máy móc thiết bị;
- + Các thiết bị phân tích và việc hiệu chuẩn thiết bị phân tích;
- + Việc bảo dưỡng, làm vệ sinh và khử trùng;
- + Những vấn đề cá nhân, bao gồm cả trình độ, đào tạo, trang phục và vệ sinh;



- + Việc theo dõi môi trường;
- + Việc kiểm soát côn trùng;
- + Khiếu nại;
- + Thu hồi;
- + Những trường hợp bị trả lại.

Cần có S.O.P và hồ sơ về việc tiếp nhận nguyên liệu ban đầu, nguyên vật liệu bao gói sơ cấp hoặc bao bì có in ấn.

Hồ sơ nhận hàng cần có:

- + Tên nguyên vật liệu trên phiếu giao hàng và trên thùng hàng;
- + Tên nội bộ và/hoặc mã nguyên vật liệu nếu khác so với tên ở mục (a);
- + Ngày nhận;
- + Tên nhà cung cấp, và nếu có thể, tên nhà sản xuất;
- + Số lô hoặc số tham khảo của nhà sản xuất;
- + Tổng khối lượng, và số thùng hàng đã nhận;
- + Số lô quy định sau khi nhận;
- + Bất kỳ nhận xét có liên quan nào khác (ví dụ tình trạng thùng hàng, v.v.)

Cần có các S.O.P cho việc dán nhãn, biệt trữ, và bảo quản nguyên liệu ban đầu, nguyên vật liệu bao gói và các nguyên vật liệu khác, nếu phù hợp.

Cần có S.O.P cho mỗi loại thiết bị và dụng cụ (ví dụ: về việc sử dụng, hiệu chuẩn, vệ sinh, bảo dưỡng), các quy trình này phải được để gần máy móc thiết bị.

Cần có S.O.P cho việc lấy mẫu, trong đó chỉ rõ người được uỷ quyền lấy mẫu.

Hướng dẫn lấy mẫu cần có:

- + Phương pháp lấy mẫu và kế hoạch lấy mẫu;
- + Dụng cụ lấy mẫu;
- + Các thận trọng cần chú ý để tránh tạp nhiễm cho nguyên vật liệu hoặc làm mất phẩm chất nguyên vật liệu;

- + Lượng mẫu cần lấy;
- + Hướng dẫn việc chia nhỏ mẫu khi cần thiết;
- + Loại bao bì dùng đựng mẫu, bao bì này dùng cho lấy mẫu vô trùng hay lấy mẫu thông thường và việc dán nhãn;

+ Bất kỳ thận trọng đặc biệt cần lưu ý, đặc biệt đối với việc lấy mẫu nguyên vật liệu vô trùng hay độc hại.

Cần có S.O.P mô tả chi tiết hệ thống đánh số lô (mẻ), mục đích là để đảm bảo mỗi lô sản phẩm trung gian, bán thành phẩm hay thành phẩm đều được nhận dạng bằng một số đặc trưng riêng.

S.O.P cho việc đánh số lô áp dụng cho công đoạn chế biến và công đoạn đóng gói tương ứng phải liên quan đến nhau.

S.O.P cho việc đánh số lô phải đảm bảo không sử dụng trùng lặp cùng một số lô; điều này áp dụng cho cả việc tái chế;

Phải ngay lập tức ghi lại việc đánh số lô, ví dụ vào ghi trong nhật ký sản xuất. Khi ghi chép ít nhất phải nêu rõ ngày ra số lô, nhận dạng sản phẩm và cỡ lô.

Cần có S.O.P cho việc kiểm nghiệm nguyên vật liệu và sản phẩm ở mỗi công đoạn khác nhau trong quá trình sản xuất, trong đó mô tả phương pháp và thiết bị sử dụng. Phải ghi lại cả các phép thử đã tiến hành.

Hồ sơ phân tích ít nhất phải có các số liệu sau:

- + Tên nguyên vật liệu hay sản phẩm và dạng bào chế, nếu thích hợp;
- + Số lô và nhà sản xuất và/hoặc nhà cung cấp, nếu thích hợp;
- + Tham chiếu tiêu chuẩn và quy trình kiểm nghiệm liên quan;
- + Kết quả kiểm nghiệm, kể cả các nhận xét và tính toán, và tham chiếu tiêu chuẩn (giới hạn);
- + Ngày và số tham chiếu của thử nghiệm;
- + Chữ ký tắt của người thực hiện phép thử;
- + Ngày tháng và chữ ký tắt của người xác minh phép thử và tính toán, nếu thích hợp;
- + Một tuyên bố rõ ràng cho đạt hoặc loại (hoặc các quyết định khác về tình trạng) và ngày tháng và chữ ký của người được giao trách nhiệm.

Cần có S.O.P duyệt xuất hoặc loại bằng văn bản đối với nguyên vật liệu và sản phẩm, đặc biệt đối với việc xuất thành phẩm ra thị trường của người được uỷ quyền.

Cần lưu giữ hồ sơ sổ sách về việc phân phối mỗi lô sản phẩm theo trật tự, ví dụ để tạo điều kiện cho việc thu hồi lô sản phẩm khi cần.

Cần lưu giữ hồ sơ về việc thẩm định, hiệu chuẩn, bảo dưỡng, làm vệ sinh, hoặc sửa chữa các máy móc thiết bị chính và quan trọng, nếu phù hợp, có nêu rõ ngày tháng và tên người thực hiện những công việc đó.

Việc sử dụng các máy móc thiết bị chính và quan trọng cũng như khu vực tiến hành chế biến sản phẩm cần được lưu hồ sơ thích hợp theo trật tự thời gian.

Cần có S.O.P bằng văn bản giao trách nhiệm làm vệ sinh và khử trùng có mô tả với đủ chi tiết về lịch, phương pháp, thiết bị và vật liệu làm vệ sinh cũng như những cơ sở nhà xưởng và máy móc được làm vệ sinh. Những quy trình bằng văn bản này đó phải được thực hiện.

Chương 10

THỰC HÀNH TỐT TRONG SẢN XUẤT

MỤC TIÊU HỌC TẬP

1. Trình bày được các nguyên tắc và quy định chung trong thực hành tốt sản xuất.
2. Phân tích các nguyên nhân gây ô nhiễm chéo, nhiễm khuẩn trong sản xuất và các biện pháp phòng ngừa.
3. Trình bày được các yêu cầu đặc trưng của việc thao tác chế biến và đóng gói trong GMP.

NỘI DUNG

1. NGUYÊN TẮC

Các thao tác sản xuất phải được thực hiện theo quy trình đã định đúng với giấy phép sản xuất và lưu hành, mục đích là để có được những sản phẩm có chất lượng yêu cầu.

2. QUY ĐỊNH CHUNG

Việc xử lý nguyên vật liệu và sản phẩm, ví dụ như tiếp nhận và biệt trữ, lấy mẫu, bảo quản, dán nhãn, cấp phát, chế biến, đóng gói, và phân phối đều phải thực hiện theo đúng các quy trình hoặc hướng dẫn bằng văn bản và được ghi chép lại nếu cần thiết.

Cần hết sức tránh những sai lệch so với quy trình hoặc hướng dẫn. Nếu có xảy ra sai lệch, thì sai lệch đó cần phải được thực hiện theo quy trình đã duyệt. Sai lệch phải có sự phê duyệt bằng văn bản của người có trách nhiệm, với sự tham gia của bộ phận QC, nếu thích hợp.

Cần tiến hành kiểm tra về sản lượng và cân đối số lượng khi cần để đảm bảo không có sự khác biệt so với giới hạn cho phép.

Thao tác trên các sản phẩm khác nhau không nên tiến hành đồng thời hoặc liên tiếp trong cùng phòng trừ khi không có nguy cơ lẫn lộn hoặc nhiễm chéo.

Trong suốt thời gian chế biến, tất cả nguyên vật liệu, bao bì đựng bán thành phẩm, những máy móc thiết bị chính, và nếu được cả các phòng và dây chuyền đóng gói đang được sử dụng đều phải được dán nhãn hoặc nếu không phải có ký hiệu nhận dạng ghi tên sản phẩm hoặc nguyên vật liệu đang được chế biến, nồng độ (nếu thích hợp), và số lô. Nếu được nên nêu cả công đoạn sản xuất. Trong một số trường hợp có thể cũng cần phải ghi lại tên của sản phẩm được chế biến trước đó.

Việc ra vào nhà xưởng sản xuất nên hạn chế chỉ nhân viên có thẩm quyền mới được ra vào.

Thông thường, những sản phẩm không phải là thuốc không được sản xuất ở cùng khu vực hoặc trên cùng máy móc thiết bị dùng để sản xuất dược phẩm.

Các biện pháp IPC thường được thực hiện trong khu vực sản xuất. Việc thực hiện các kiểm tra này không được có ảnh hưởng xấu đến chất lượng sản phẩm đang chế biến hoặc sản phẩm khác (ví dụ: gây nhiễm chéo hay lẫn lộn)

3. ĐỀ PHÒNG NHIỄM CHÉO VÀ NHIỄM KHUẨN TRONG SẢN XUẤT

Khi nguyên vật liệu và sản phẩm khô được sử dụng trong sản xuất, cần đặc biệt thận trọng tránh tạo ra và phân tán bụi. Cần có thiết bị và biện pháp kiểm soát không khí thích hợp (ví dụ: khí cấp và khí thải phải đạt chất lượng phù hợp).

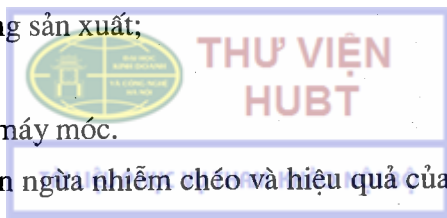
Cần tránh để một nguyên liệu ban đầu hoặc một sản phẩm nhiễm vào một nguyên liệu hay sản phẩm khác. Nguy cơ nhiễm chéo vô tình này có thể xảy ra do thiếu kiểm soát sự phân tán bụi, khí, tiểu phân, hơi, bụi nước, hoặc vi sinh vật từ các nguyên vật liệu và sản phẩm trong quá trình sản xuất, từ dư chất bám lại trên máy móc thiết bị, từ côn trùng xâm nhập, từ trang phục và da của nhân viên vận hành, v.v. Mức độ nghiêm trọng của nguy cơ này thay đổi tùy thuộc vào loại yếu tố gây nhiễm và loại sản phẩm bị nhiễm. Trong số những yếu tố gây nhiễm nguy hiểm nhất có các nguyên liệu gây dị ứng, các chế phẩm sinh học ví dụ như các vi sinh vật sống, một số loại hóa chất độc tế bào, và các nguyên vật liệu có hoạt tính cao khác. Những sản phẩm khi bị tạp nhiễm dễ gây nguy hiểm nhất là những sản phẩm dùng đường tiêm truyền hoặc dùng trên các vết thương hở, và những sản phẩm dùng với liều lớn và/hoặc lâu dài.

Cần tránh nhiễm chéo bằng các biện pháp kỹ thuật và tổ chức phù hợp, ví dụ:

- a) Sản xuất ở các khu vực khép kín và riêng biệt (có thể cần thiết cho những sản phẩm như penicillin, vaccin sống, các chế phẩm vi khuẩn sống và một số sinh phẩm khác);
- b) Tiến hành sản xuất theo chiến dịch (tách biệt bằng thời gian) sau đó được làm vệ sinh thích đáng theo quy trình làm vệ sinh đã được thẩm định;
- c) Có các airlock phù hợp, chênh lệch áp suất, hệ thống cấp và thải không khí;
- d) Hạn chế tối đa nguy cơ tạp nhiễm gây ra do sự tái tuần hoàn hoặc tái lưu của không khí không qua xử lý hoặc xử lý chưa đảm bảo;
- e) Mặc trang phục bảo hộ ở những khu vực chế biến các sản phẩm; hoặc nguyên liệu;
- f) Sử dụng các quy trình làm vệ sinh và khử trùng đã được đánh giá về hiệu quả;
- g) Sử dụng một “hệ thống khép kín” trong sản xuất;
- h) Kiểm tra dư chất;
- i) Sử dụng nhãn ghi tình trạng sạch trên máy móc.

Cần kiểm tra định kỳ các biện pháp ngăn ngừa nhiễm chéo và hiệu quả của chúng theo các quy trình thao tác chuẩn.

Môi trường tại những khu vực chế biến các sản phẩm nhạy cảm cần được giám sát định kỳ (ví dụ: theo dõi vi sinh vật và tiểu phân nếu phù hợp).



4. THAO TÁC CHẾ BIẾN

Trước khi bắt đầu bất kỳ thao tác chế biến nào, cần tiến hành các bước đảm bảo là khu vực làm việc và máy móc thiết bị được sạch và không có bất kỳ nguyên liệu ban đầu, sản phẩm, sản phẩm dư, nhãn hoặc tài liệu không cần thiết cho thao tác sắp diễn ra.

Cần tiến hành và ghi lại tất cả các IPC kiểm soát môi trường.

Cần có, phương tiện chỉ ra những sai sót của máy móc hoặc dịch vụ cấp cho máy móc (ví dụ: n-óc, khí). Máy móc bị hỏng phải ngừng sử dụng cho tới khi hư hỏng được khắc phục. Sau khi sử dụng, máy móc thiết bị sản xuất phải được làm vệ sinh ngay theo các quy trình chi tiết bằng văn bản và bảo quản ở điều kiện sạch và khô trong khu vực riêng biệt sao cho tránh bị tạp nhiễm.

Giới hạn thời gian bảo quản máy móc thiết bị từ sau khi làm vệ sinh đến trước khi sử dụng phải được nêu rõ và dựa trên số liệu rõ ràng.

Bao bì để đóng thuốc phải được làm sạch trước khi đóng thuốc. Cần chú ý tránh và loại sạch mọi yếu tố gây tạp nhiễm, ví dụ: mảnh vỡ của thủy tinh, hoặc các mảnh kim loại.

* Cần ghi chép và điều tra mọi sai lệch đáng kể so với sản lượng dự kiến.

Cần kiểm tra để đảm bảo rằng các ống dẫn và các máy móc thiết bị sử dụng để chuyển sản phẩm từ khu vực này sang khu vực kia được tiếp nối đúng cách.

Ống dẫn nước cất hoặc nước khử ion và các đường ống nước khác, nếu có, phải được làm vệ sinh và bảo quản theo đúng quy trình thao tác bằng văn bản trong đó nêu chi tiết các giới hạn về vi sinh vật và biện pháp cần tiến hành khi giới hạn này không đạt.

Máy móc và dụng cụ đo lường, cân, ghi chép, và kiểm soát phải được bảo dưỡng và hiệu chuẩn theo định kỳ nhất định và việc bảo dưỡng, hiệu chuẩn phải được lưu hồ sơ. Để đảm bảo máy móc thiết bị hoạt động đạt yêu cầu, cần kiểm tra khả năng thực hiện thử nghiệm của dụng cụ hàng ngày hoặc trước khi dùng. Cần nêu rõ ngày hiệu chuẩn và bảo dưỡng và ngày cần hiệu chuẩn lại, tốt nhất là ghi ngay trên nhãn dán trên thiết bị.

Các thao tác sửa chữa và bảo dưỡng không được gây nguy hiểm cho chất lượng sản phẩm.

5. THAO TÁC ĐÓNG GÓI

Khi đang lập chương trình cho các thao tác đóng gói, cần đặc biệt chú ý giảm tối đa nguy cơ gây nhiễm chéo, lẫn lộn hoặc bị tráo đổi. Các sản phẩm khác nhau không nên được đóng gói trong những khu vực gần nhau, trừ khi có vách ngăn cơ học hoặc một hệ thống ngăn cách nào khác có mức đảm bảo tương đương.

Trước khi bắt đầu thao tác đóng gói, cần có các bước kiểm tra để đảm bảo là khu vực làm việc, dây chuyền đóng gói, máy in, và các máy móc thiết bị khác đã sạch và không có sản phẩm, nguyên vật liệu hay tài liệu dùng trước đó mà không cần cho thao tác hiện thời. Việc dọn quang dây chuyền cần tiến hành theo đúng quy trình phù hợp và danh mục kiểm tra, và phải được lưu hồ sơ.

Tên và số lô của sản phẩm đang được xử lý trên dây chuyền phải được treo ở mỗi điểm hoặc dây chuyền đóng gói.

Thông thường, việc dán nhãn phải đi liền với việc đóng thuốc và gắn xi (seal) càng nhanh càng tốt. Nếu chưa dán nhãn ngay được cần thực hiện quy trình phù hợp để đảm bảo không xảy ra lẫn lộn hoặc dán nhãn nhầm.

Cần kiểm tra và ghi lại tính chính xác khi in ấn (ví dụ in mã số và ngày hết hạn) được thực hiện riêng biệt hoặc trong khi đóng gói. Cần chú ý việc in bằng tay, phải kiểm tra lại theo định kỳ phù hợp.

Cần đặc biệt thận trọng khi dùng nhãn đã cắt rời và khi thực hiện in đề ở ngoài dây chuyền và trong các thao tác đóng gói tay. Thường nên sử dụng cuộn nhãn cắt khi dán để tránh lẫn lộn. Dùng phương pháp kiểm tra nhãn bằng thiết bị điện tử tự động ngay trên dây chuyền sẽ giúp ích trong việc ngăn ngừa lẫn lộn, nhưng cần kiểm tra để đảm bảo rằng máy đọc mã, máy đếm nhãn hoặc các thiết bị điện tử tương tự khác hoạt động chính xác. Khi nhãn được dán bằng tay, cần thực hiện các IPC thường xuyên hơn.

Những thông tin được in hoặc dập trên bao bì đóng gói phải rõ ràng, khó phai hoặc khó tẩy xóa.

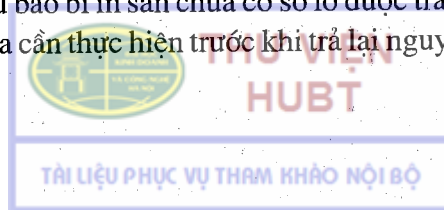
Kiểm tra thường xuyên sản phẩm trên dây chuyền trong khi đóng gói ít nhất phải bao gồm việc kiểm tra đối với:

- + Hình thức chung của bao gói;
- + Xem việc đóng gói có hoàn thiện không;
- + Xem có dùng đúng sản phẩm và bao gói không;
- + Xem việc in đề có đúng không;
- + Máy giám sát trên dây chuyền có hoạt động chính xác không. Mẫu đã lấy ra khỏi dây chuyền đóng gói không được để trở lại.

Những sản phẩm có liên quan đến một sự cố bất thường trong đóng gói chỉ được đưa trở lại quy trình sau khi đã qua kiểm tra, điều tra đặc biệt và được người có thẩm quyền cho phép. Cần có hồ sơ chi tiết về thao tác này.

Những khác biệt có ý nghĩa hoặc bất thường trong việc đối chiếu lượng sản phẩm chờ đóng gói và bao bì có in ấn, với số lượng đơn vị thành phẩm, cần được điều tra, cần nhắc nhở đáng và ghi hồ sơ trước khi cho xuất lô.

Khi hoàn thành thao tác đóng gói, mọi nguyên liệu bao gói đã in số lô mà chưa dùng đến đều phải huỷ, việc huỷ bỏ phải được ghi hồ sơ. Nếu bao bì in sẵn chưa có số lô được trả về thì phải theo một quy trình trong đó quy định rõ các kiểm tra cần thực hiện trước khi trả lại nguyên vật liệu chưa dùng về kho.



Chương 11

THỰC HÀNH TỐT TRONG KIỂM TRA CHẤT LƯỢNG

MỤC TIÊU HỌC TẬP

1. Trình bày được các nguyên tắc và yêu cầu chung của thực hành tốt trong kiểm tra chất lượng.
2. Nêu các yêu cầu về kiểm soát nguyên liệu ban đầu, sản phẩm trung gian và bán thành phẩm.
3. Trình bày được những yêu cầu thử nghiệm: nguyên vật liệu ban đầu, nguyên liệu bao gói, kiểm tra trong quá trình sản xuất, thành phẩm.
4. Trình bày được những yêu cầu xem xét về hồ sơ lô và nghiên cứu độ ổn định.

NỘI DUNG

1. QUY ĐỊNH CHUNG

Tính độc lập của bộ phận QC so với bộ phận sản xuất được coi là yêu cầu cơ bản.

Mỗi nhà sản xuất (chủ sở hữu giấy phép sản xuất) đều phải có bộ phận QC. Bộ phận QC cần phải độc lập với các bộ phận khác và thuộc quyền quản lý của một người có trình độ và kinh nghiệm phù hợp, người này có thể điều hành một hoặc nhiều phòng thí nghiệm. Cần có đủ nguồn lực để đảm bảo rằng mọi biện pháp về kiểm tra chất lượng đều được thực hiện có hiệu quả và đáng tin cậy. Các yêu cầu cơ bản đối với kiểm tra chất lượng được tóm tắt ở Chương 2, mục 3.2. Ngoài ra, QC cũng còn có những nhiệm vụ khác, ví dụ như xây dựng, thẩm định và thực hiện tất cả các quy trình kiểm tra chất lượng, đánh giá, duy trì và bảo quản chất chuẩn, đảm bảo việc ghi nhãn chính xác cho bao bì chứa nguyên vật liệu và sản phẩm, đảm bảo việc theo dõi độ ổn định của hoạt chất và sản phẩm, tham gia điều tra những khiếu nại liên quan đến chất lượng sản phẩm, và tham gia giám sát môi trường. Tất cả các hoạt động này đều cần phải được thực hiện theo các quy trình bằng văn bản và ghi vào hồ sơ nếu cần thiết.

Việc đánh giá thành phẩm phải tính đến mọi yếu tố có liên quan, kể cả điều kiện sản xuất, kết quả kiểm tra trong quá trình, hồ sơ sản xuất (kể cả hồ sơ đóng gói), việc tuân thủ các tiêu chuẩn của thành phẩm, và việc kiểm tra thành phẩm sau cùng.

Nhân viên bộ phận QC phải tiếp cận được khu vực sản xuất để lấy mẫu và điều tra, nếu cần.

2. KIỂM SOÁT NGUYÊN LIỆU BAN ĐẦU VÀ SẢN PHẨM TRUNG GIAN, BÁN THÀNH PHẨM VÀ THÀNH PHẨM

Tất cả các phép thử phải theo các hướng dẫn trong các quy trình thử nghiệm bằng văn bản có liên quan đối với mỗi nguyên vật liệu và sản phẩm. Kết quả phải được giám sát viên kiểm tra lại trước khi nguyên vật liệu hay sản phẩm được xuất hay bị loại.

Mẫu lấy phải đại diện cho lô nguyên vật liệu được lấy mẫu theo đúng quy trình bằng văn bản đã được duyệt.

Việc lấy mẫu phải được thực hiện sao cho tránh được tạp nhiễm hoặc các tác động bất lợi khác đối với chất lượng. Những thùng hàng được lấy mẫu phải được đánh dấu và niêm phong lại cẩn thận sau khi lấy mẫu.

Cần thận trọng khi lấy mẫu để tránh gây tạp nhiễm hay lẫn lộn cho nguyên vật liệu được lấy mẫu hoặc khiến nó gây tạp nhiễm hoặc lẫn lộn cho những nguyên vật liệu khác. Tất cả dụng cụ lấy mẫu có tiếp xúc với nguyên vật liệu phải sạch. Phải đặc biệt thận trọng với một số loại nguyên vật liệu đặc biệt nguy hiểm hoặc có hoạt lực mạnh.

Dụng cụ lấy mẫu phải được làm vệ sinh và nếu cần phải được vô trùng trước và sau mỗi lần sử dụng, dụng cụ lấy mẫu phải được bảo quản riêng không cùng chỗ với các thiết bị kiểm nghiệm khác.

Mỗi bao bì đựng mẫu phải có nhãn mang những thông tin sau: tên nguyên vật liệu được lấy mẫu; số lô hoặc mẻ; số của thùng hàng từ đó mẫu được lấy; số mẫu chữ ký của người lấy mẫu và ngày lấy mẫu.

Những kết quả không đạt thu được khi kiểm nghiệm nguyên vật liệu hoặc sản phẩm cần được điều tra theo một quy trình đã được duyệt. Cần lưu hồ sơ về vấn đề này.

3. YÊU CẦU THỬ NGHIỆM

3.1. Nguyên liệu ban đầu và nguyên liệu bao gói

Trước khi cho xuất một nguyên liệu ban đầu hay nguyên vật liệu bao gói cho sử dụng, trưởng phòng QC phải đảm bảo rằng nguyên vật liệu đó đã được kiểm nghiệm đạt tiêu chuẩn về định tính, nồng độ, độ tinh khiết và các chỉ tiêu chất lượng khác.

Mỗi thùng hàng nguyên liệu ban đầu phải được lấy mẫu để kiểm tra định tính.

Mỗi lô (mẻ) nguyên vật liệu bao gói có in ấn phải được kiểm tra sau khi nhận.

Thay vì nhà sản xuất tiến hành kiểm nghiệm, có thể chấp nhận phiếu kiểm nghiệm của nhà cung cấp, với điều kiện là nhà sản xuất phải xác định được độ tin cậy của các kiểm nghiệm của nhà cung cấp thông qua việc thẩm định kết quả kiểm nghiệm của nhà cung cấp theo định kỳ phù hợp và thông qua việc kiểm tra cơ sở thực tế để đánh giá năng lực của nhà cung cấp. Phiếu kiểm nghiệm phải là bản gốc (không phải bản chụp) hoặc nếu không thì phải đảm bảo về tính pháp lý của chúng. Phiếu kiểm nghiệm ít nhất phải có các thông tin sau:

- + Đặc điểm nhận dạng (tên và địa chỉ) của nhà cung cấp đã cấp phiếu;
- + Chữ ký của cán bộ có thẩm quyền, và công bố về trình độ của người đó;
- + Tên của nguyên vật liệu được kiểm nghiệm;
- + Số lô của nguyên vật liệu được kiểm nghiệm;
- + Tiêu chuẩn và phương pháp sử dụng;
- + Kết quả kiểm nghiệm;
- + Ngày kiểm nghiệm.



3.2. Kiểm tra trong quá trình sản xuất

Hồ sơ về IPC phải được lưu giữ và trở thành một phần trong hồ sơ lô.

3.3. Thành phẩm

Đối với mỗi lô thành phẩm, cần phải xác định bằng biện pháp kiểm nghiệm phù hợp rằng sản phẩm thoả mãn các tiêu chuẩn thành phẩm trước khi được xuất.

Những sản phẩm không đạt tiêu chuẩn quy định hoặc bất kỳ tiêu chí chất lượng phù hợp nào đều phải bị loại.

4. XEM XÉT HỒ SƠ LÔ

Hồ sơ sản xuất và kiểm nghiệm phải được xem xét, việc này là một hoạt động nằm trong quy trình phê duyệt để xuất lô sản phẩm. Bất kỳ sai lệch hoặc không đáp ứng tiêu chuẩn nào của lô đó cũng phải được điều tra thấu đáo. Nếu cần việc điều tra phải mở rộng sang các lô khác của cùng sản phẩm và cả các sản phẩm khác có thể có liên quan đến sự sai hỏng hoặc thiếu sót đó. Cần lập hồ sơ điều tra trong đó có nêu kết luận và biện pháp tiếp theo.

Mẫu lưu của mỗi lô thành phẩm phải được lưu giữ cho tới sau khi hết hạn sử dụng ít nhất một năm. Thành phẩm thường phải được lưu trong bao bì ngoài và bảo quản trong điều kiện khuyến cáo. Nếu bao bì ngoài đặc biệt lớn, có thể lưu mẫu nhỏ hơn trong các bao bì phù hợp. Mẫu lưu của hoạt chất phải được lưu giữ cho tới ít nhất một năm sau khi hết hạn sử dụng của thành phẩm tương ứng. Các nguyên liệu ban đầu khác (không phải là dung môi, khí và nước), phải được lưu tối thiểu hai năm nếu độ ổn định của chúng cho phép. Mẫu lưu của nguyên liệu và sản phẩm phải đủ cho ít nhất hai lần kiểm nghiệm lại đầy đủ tất cả các chỉ tiêu.

5. NGHIÊN CỨU ĐỘ ỔN ĐỊNH

Bộ phận QC phải đánh giá chất lượng và độ ổn định của thành phẩm được và nếu cần thì của cả nguyên liệu ban đầu và sản phẩm trung gian.

Bộ phận QC phải thiết lập được ngày hết hạn và các tiêu chuẩn về tuổi thọ dựa trên cơ sở các thử nghiệm về độ ổn định liên quan đến điều kiện bảo quản.

Cần xây dựng và thực hiện một chương trình bằng văn bản cho việc xác định độ ổn định lâu dài, chương trình cần có các yếu tố như:

- + Mô tả đầy đủ về thuốc được nghiên cứu độ ổn định;
- + Bộ tiêu chí thử nghiệm đầy đủ và phương pháp thử nghiệm, có mô tả tất cả phép thử về hoạt lực, độ tinh khiết, các đặc tính vật lý và các dẫn chứng có trong hồ sơ tài liệu cho thấy những thử nghiệm này chứng minh được độ ổn định;
- + Quy định có đủ số lượng lô nghiên cứu;
- + Lịch thử nghiệm cho mỗi thuốc;
- + Quy định điều kiện bảo quản đặc biệt;
- + Quy định việc lưu đủ mẫu;
- + Tóm tắt tất cả các số liệu thu được, kể cả việc đánh giá và kết luận nghiên cứu.

Độ ổn định cần được xác định trước khi cho lưu hành sản phẩm và sau khi có những thay đổi đáng kể đối với quy trình sản xuất, máy móc thiết bị, nguyên vật liệu bao gói...

Phần 2
THỰC HÀNH TỐT SẢN XUẤT NGUYÊN LIỆU BAN ĐẦU



Chương 1

HOẠT CHẤT DƯỢC DỤNG

MỤC TIÊU HỌC TẬP

1. Trình bày được những vấn đề quan tâm chung của sản xuất các hoạt chất dược dụng.
2. Trình bày được các yếu tố cơ bản của sản xuất các hoạt chất dược dụng.

NỘI DUNG

1. THUYẾT MINH

Do có sự khác biệt cơ bản giữa sản xuất hoạt chất dược dụng và sản xuất thành phẩm dược, nên việc áp dụng nghiêm ngặt các nguyên tắc GMP được đặt ra trong phần chính của hướng dẫn này không phải lúc nào cũng là thực tế hoặc cần thiết. Hướng dẫn bổ sung này đưa ra các quy trình và cách thực hành mà các nhà sản xuất nên thực hiện để đảm bảo các phương pháp, cơ sở vật chất và các biện pháp kiểm tra chất lượng dùng trong sản xuất hoạt chất dược dụng được thực thi và quản lý sao cho có được những sản phẩm có chất lượng và độ tinh khiết phù hợp với mục đích sử dụng của chúng trong thành phẩm thuốc.

2. NHỮNG VẤN ĐỀ QUAN TÂM CHUNG

Trong sản xuất các hoạt chất dược dụng, biện pháp quản lý tổng thể là rất cần thiết để đảm bảo chất lượng đạt ở mức cao. Các thao tác tùy tiện không được phép xảy ra trong sản xuất các chất sẽ được sử dụng để cứu người, hay phục hồi và nâng cao sức khỏe.

Các nguyên tắc thực hành trong sản xuất hoạt chất dược dụng được khuyến nghị ở các phần sau đây. Việc tuân thủ nghiêm túc các nguyên tắc thực hành này, cùng với việc tiến hành một số bước kiểm tra kể từ khi bắt đầu tới cuối chu kỳ sản xuất sẽ đóng góp rất lớn cho việc sản xuất ra các lô hoạt chất dược dụng có chất lượng cao và đồng đều.

Nhà sản xuất phải chịu trách nhiệm đối với chất lượng các hoạt chất dược dụng được sản xuất ra. Chỉ riêng nhà sản xuất là có thể tránh được những sai lầm và phòng ngừa được những rắc rối bằng cách cẩn trọng đúng mức trong cả sản xuất lẫn QC. Việc tuân thủ GMP phải được chứng minh đầy đủ ngay từ bước đầu tiên khi việc chế biến nguyên liệu ban đầu có ảnh hưởng đáng kể đến chất lượng của hoạt chất dược dụng. Bước này cần phải được xác định đối với từng trường hợp bằng sự thống nhất giữa nhà sản xuất và cơ quan có thẩm quyền.

Các nguyên tắc thực hành tốt đề ra sau đây nên được coi là các chỉ dẫn chung; bất cứ khi nào thấy cần thiết, các nguyên tắc này có thể được vận dụng linh hoạt để đáp ứng từng nhu cầu riêng biệt với điều kiện là vẫn đảm bảo các tiêu chuẩn đã định về chất lượng của hoạt chất dược dụng. Các nguyên tắc thực hành tốt dự kiến áp dụng cho các quy trình sản xuất (kể cả đóng gói và dán nhãn) dùng trong sản xuất hoạt chất dược dụng.

Đôi khi một số hãng hợp tác với nhau trong sản xuất một hoạt chất dược dụng (kể cả đóng gói và dán nhãn). Cũng có thể xảy ra trường hợp một hoạt chất dược dụng đã được sản xuất, đóng gói và dán nhãn, nhưng lại được đóng gói và/hoặc dán nhãn lại và mang một tên mới. Những quy trình như vậy là một phần trong thao tác sản xuất, cho nên chúng vẫn phải được thực hiện theo các hướng dẫn tương ứng nêu sau đây.

Các nguyên tắc thực hành nêu ra dưới đây nhằm mục đích để áp dụng cho hoạt chất dược dụng dùng dùng trong các chế phẩm cả cho người và cho thú y.

3. NHÂN SỰ

Mỗi công ty phải tuyển dụng những nhân viên có trình độ và năng lực cần thiết cho sản xuất và kiểm tra chất lượng hoạt chất dược dụng. Cần có đủ số lượng nhân viên với chuyên môn, trình độ kỹ thuật và kinh nghiệm thực tế phù hợp với công việc của họ.

Công ty phải có một cơ cấu tổ chức trình bày dưới dạng sơ đồ. Trách nhiệm của từng người được ghi rõ trong các hướng dẫn bằng văn bản để đảm bảo không có sự chồng chéo cũng như kẽ hở. Mỗi nhân viên không nên được giao quá nhiều trách nhiệm khiến có thể gây ra nguy cơ đối với chất lượng.

Nhân viên ở mọi cấp đều phải được đào tạo đầy đủ về nhiệm vụ và trách nhiệm mà họ được giao.

Cần có biện pháp để đảm bảo rằng không một ai đang mắc bệnh truyền nhiễm hay có vết thương hở ở những bộ phận dễ trần của cơ thể được tham gia vào bất kỳ công đoạn nào có tiếp xúc trực tiếp với hoạt chất dược dụng.

4. NHÀ XƯỞNG

Nhà xưởng phải được xây dựng phù hợp, kể cả khu vực có chứa các bồn bể hồ. Nhà xưởng phải tạo ra một môi trường phù hợp cho các thao tác sản xuất và phải thích hợp về kích cỡ với mục đích sử dụng. Nhà xưởng không được góp phần tạo ra sự lẩn lộn hay tạp nhiễm cho hoạt chất dược dụng, bất kể trong thực tế hay chỉ là nguy cơ. Cách bố trí phải phù hợp với trình tự hợp lý của công việc.

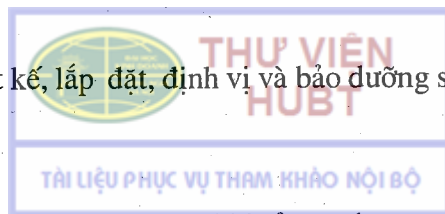
Đối với các mục đích đặc biệt, ví dụ như sản xuất sản phẩm vô trùng và một số loại kháng sinh, hormon và các chất kim tế bào, cần có những khu vực kín riêng biệt, với hệ thống xử lý không khí hoàn toàn tách biệt.

Để duy trì điều kiện làm việc đạt tiêu chuẩn vệ sinh, nhà xưởng phải có khu vực thay quần áo, rửa tay và vệ sinh, cũng như khu vực ăn uống và hút thuốc.

5. MÁY MÓC THIẾT BỊ

Máy móc, thiết bị sản xuất phải được thiết kế, lắp đặt, định vị và bảo dưỡng sao cho:

- (a) Phù hợp với mục đích sử dụng;
- (b) Dễ làm vệ sinh;
- (c) Hạn chế tối đa tạp nhiễm cho sản phẩm và bao bì trong khi sản xuất;
- (d) Tạo điều kiện cho việc tiến hành các thao tác có hiệu quả, và nếu cần, đã được thẩm định và đáng tin cậy.



Thiết bị sản xuất và kiểm nghiệm phải được làm vệ sinh, vô trùng khi cần thiết, sử dụng và bảo dưỡng theo đúng các văn bản hướng dẫn cụ thể. Đối với các thiết bị dùng cho nhiều sản phẩm khác nhau, trước khi sản xuất một sản phẩm khác cần phải làm vệ sinh kỹ lưỡng và kiểm tra độ sạch. Cần lưu giữ các hồ sơ phù hợp về các quy trình này.

Nếu cần, thiết bị dùng trong sản xuất và kiểm nghiệm phải được chứng minh là đủ khả năng thực hiện các quy trình dự kiến.

Cần có các hệ thống giám sát quy trình khi cần. Thiết bị cân đo, ghi chép và kiểm tra phải được hiệu chuẩn và kiểm tra định kỳ bằng các phương pháp phù hợp. Cần lưu giữ các hồ sơ phù hợp về các kiểm tra nói trên.

Những thiết bị hỏng cần được dán nhãn ngay lập tức, ghi rõ là bị hỏng và phải được sửa chữa hoặc chuyển đi ngay khi có thể. Việc bảo dưỡng kỹ thuật và sửa chữa phải được ghi trong hồ sơ.

6. VỆ SINH

Cần có chương trình làm vệ sinh bằng văn bản. Trong đó cần bao gồm các quy trình làm vệ sinh đã được thẩm định đối với nhà xưởng và trang thiết bị, tiêu chuẩn chất lượng đối với nước, hướng dẫn vệ sinh trong sản xuất và xử lý hàng hoá, và các chỉ dẫn liên quan đến sức khoẻ, thực hành vệ sinh, trang phục của nhân viên và quy trình xử lý đối với chất thải và các chất dư không còn sử dụng được.

Chương trình làm vệ sinh phải được thực hiện; và được nhắc nhở thường xuyên cho những nhân viên có liên quan cũng như được nhấn mạnh trong các chương trình đào tạo liên tục cho nhân viên.

Cần thực hiện mặc quần áo bảo hộ và các trang bị bảo hộ lao động khác phù hợp với các quy trình sản xuất đang tiến hành.

Ăn, hút thuốc và các hoạt động thiếu vệ sinh khác không được phép diễn ra trong khu vực sản xuất.

7. HỒ SƠ TÀI LIỆU

7.1. Công thức gốc

Cần có các hướng dẫn bằng văn bản cho mỗi công đoạn sản xuất, bảo quản và QC, các hướng dẫn phải được cập nhật khi cần thiết.

Cần có một công thức gốc bằng văn bản, trong đó ghi rõ các nguyên liệu ban đầu và nguyên liệu bao gói (ghi rõ chất lượng và số lượng), cũng như chi tiết các quy trình sản xuất và kiểm tra chất lượng cho mỗi hoạt chất được dùng. Nếu được, cần soạn thảo một công thức gốc cho mỗi cỡ lô chuẩn.

Những người có thẩm quyền và có kinh nghiệm trong sản xuất và QC cần phải chịu trách nhiệm về nội dung cũng như việc phân phát các hướng dẫn và công thức gốc. Các tài liệu này cần được ký đầy đủ và ghi ngày tháng.

Công thức gốc đã hết hiệu lực cần được thu hồi và lưu giữ để tham khảo. Khi chuẩn bị các bản chụp công thức gốc phải tránh không để xảy ra các lỗi sao chụp.

Trong một số trường hợp nhất định, ví dụ như đợt sản xuất đầu tiên ngay sau khi sản xuất thử nghiệm, có thể cần phải sửa chữa lại công thức gốc. Bất kỳ một sửa đổi nào cũng cần phải được phê duyệt chính thức và có chữ ký của (những) người có thẩm quyền. Tài liệu đã sửa chữa cần được nhanh chóng thay thế bằng công thức gốc mới được soạn thảo lại.

7.2. Hồ sơ lô

Bộ hồ sơ lô phải được hoàn tất trong khi sản xuất mỗi lô sản phẩm trung gian và hoạt chất được dụng. Trong đó cần bao gồm một số phần liên quan đến công thức gốc và các thông tin sau đây:

- a) Tên sản phẩm (tên INN, nếu có) hoặc công đoạn và cỡ cũng như số lô;
- b) Ngày của từng công đoạn sản xuất;
- c) Chi tiết sản xuất, kể cả thông tin về thiết bị sử dụng chính và sản lượng;
- d) Số lô hoặc số tham khảo (hoặc số kiểm nghiệm), nếu có, của nguyên liệu ban đầu sử dụng trong sản xuất;
- e) Ghi chép về những IPC và kết quả thu được;
- f) Chi tiết về bất kỳ sai lệch nào so với công thức gốc và chữ ký duyệt của người có thẩm quyền (bất kỳ một sai lệch không biết trước nào cũng đều phải được điều tra về những khía cạnh liên quan đến chất lượng sản phẩm);
- g) Các nguyên vật liệu thu hồi và quy trình áp dụng;
- h) Chữ ký tắt của nhân viên vận hành và chữ ký của người chịu trách nhiệm về các thao tác sản xuất, ngày ký.
- i) Tất cả các hồ sơ phân tích liên quan đến lô, hoặc số tham chiếu giúp truy cập lại sau này;
- j) Quyết định cho xuất hoặc loại một lô, có ngày tháng và chữ ký của người chịu trách nhiệm về quyết định đó;

Trong trường hợp cần phải sản xuất và QC theo hợp đồng, điều này cần được nêu rõ trong hồ sơ lô.

Có thể ghi lại số liệu bằng các hệ thống điện toán xử lý số liệu hoặc bằng phương pháp chụp hình hay các phương tiện đáng tin cậy khác. Cần có công thức gốc và quy trình thao tác chuẩn chi tiết liên quan đến những hệ thống này và cần phải kiểm tra độ chính xác của các số liệu ghi chép. Nếu hồ sơ được quản lý bằng phương pháp xử lý số liệu điện toán, chỉ những người có thẩm quyền mới được nhập hoặc thay đổi số liệu, và cần phải ghi lại những phần thay đổi hay xóa bỏ; nên hạn chế việc truy cập bằng cách dùng mật khẩu hoặc biện pháp khác, và việc nhập các số liệu quan trọng cần phải được kiểm tra một cách độc lập. Hồ sơ lô được lưu giữ trên máy tính cần phải được bảo vệ bằng cách chuyển sang các đĩa từ, vi phim, bản in, hoặc các cách khác. Điều đặc biệt quan trọng là trong thời gian lưu giữ, số liệu phải luôn sẵn sàng khi cần.

7.3. Lưu giữ hồ sơ và mẫu đối chiếu

Cần lưu giữ hồ sơ sao cho có thể truy ngược lại các hoạt động liên quan đến việc sản xuất và kiểm nghiệm các hoạt chất dược dụng.

Hồ sơ và mẫu đối chiếu của hoạt chất dược dụng và sản phẩm trung gian nếu có, cần phải được lưu giữ ít nhất sau ngày hết hạn của thành phẩm một năm, hoặc tới một ngày đã định nếu không quy định cụ thể ngày hết hạn.

8. SẢN XUẤT

8.1. Quy trình chế biến

Cần tiến hành chế biến theo đúng công thức gốc.

Cần xác định những công đoạn quan trọng đối với chất lượng hoạt chất dược dụng và thẩm định quy trình áp dụng cho các công đoạn đó.

Việc chế biến phải được sự giám sát và thực hiện bởi những người có năng lực.

Trong khi chế biến, các thùng, bồn chứa và các thiết bị chính cần phải được dán nhãn hoặc nhận dạng rõ ràng bằng tên sản phẩm và số lô.

Phải có những thông tin về hoạt động hàng ngày ở mỗi bộ phận chế biến cùng với hồ sơ lô.

8.2. Nguyên liệu ban đầu

Nguyên liệu ban đầu phải được nhận, biệt trữ, lấy mẫu, định tính, kiểm nghiệm theo tiêu chuẩn, xuất hoặc loại, bảo quản, dán nhãn và cấp phát theo các hướng dẫn bằng văn bản.

Một số nguyên liệu ban đầu có thể không phải kiểm nghiệm do tính chất nguy hiểm (ví dụ như pentachlorid phospho, hoặc dimethyl sulfat). Trường hợp này có thể chấp nhận được nếu đã có phiếu kiểm nghiệm lô của công ty cung cấp, có lý do về an toàn và những lý do thích đáng khác.

8.3. Sản phẩm trung gian

Khi cần thiết, sản phẩm trung gian phải được kiểm nghiệm theo tiêu chuẩn và dán nhãn/ định dạng rõ ràng và bảo quản đúng cách.

8.4. Hoạt chất dược dụng

Mỗi lô hoạt chất dược dụng thành phẩm phải đạt các tiêu chuẩn đã xác lập về chất lượng, độ tinh khiết, định tính và hoạt lực, kể cả các tiêu chuẩn đối với các phép thử và giới hạn chất dư của dung môi và các chất phản ứng khác nếu cần thiết.

Trong sản xuất hoạt chất dược dụng vô trùng, có thể áp dụng Phần III, Chương 1 cho các công đoạn mà trong đó quy trình chế biến có ảnh hưởng quan trọng đến các thuộc tính về chất lượng của thành phẩm dược.

8.5. Đóng gói

Cần thận trọng khi lựa chọn nguyên liệu bao gói cho hoạt chất dược dụng. Nguyên liệu bao gói không được có tác dụng có hại cho chất dược đóng gói, và phải bảo vệ được hoạt chất, tránh những ảnh hưởng từ bên ngoài và tránh tạp nhiễm. Cần có các tiêu chuẩn bao bì phù hợp được ban hành bằng văn bản.

Cần chú ý ở tất cả các công đoạn để tránh sai sót về đóng gói. Cần áp dụng quy trình phù hợp để bảo vệ chất lượng sản phẩm khi được đóng gói và để đảm bảo là đã dán đúng nhãn trên thùng chứa.

Thùng chứa cần được đánh dấu rõ ràng bằng những thông tin sau:

- a) Tên sản phẩm;
- b) Chất lượng, nếu có yêu cầu;
- c) Số lô;
- d) Ngày hết hạn và ngày kiểm tra lại, nếu được yêu cầu rõ;
- e) Các cảnh báo, nếu cần;
- f) Điều kiện bảo quản, nếu có yêu cầu;
- g) Tên nhà sản xuất và nhà phân phối.

9. KIỂM TRA CHẤT LƯỢNG

Mỗi nhà sản xuất phải có một bộ phận QC độc lập, trưởng bộ phận này chịu trách nhiệm trực tiếp với lãnh đạo của công ty. Trách nhiệm chính của bộ phận QC được liệt kê dưới đây:

a) Duyệt tiêu chuẩn chất lượng và phương pháp kiểm nghiệm đối với nguyên liệu ban đầu, sản phẩm trung gian, và nếu cần, đối với nguyên liệu bao gói và hoạt chất được dụng quy trình lấy mẫu các hướng dẫn về vệ sinh và làm vệ sinh quy trình tái chế đối với những lô hàng bị loại hoặc nguyên vật liệu thu hồi, các hướng dẫn khác liên quan đến chất lượng sản phẩm

b) Chịu trách nhiệm xuất hoặc loại các nguyên liệu ban đầu, hoạt chất được dụng, nguyên liệu bao gói, và cả sản phẩm trung gian khi cần thiết.

c) Đảm bảo việc theo dõi độ ổn định của hoạt chất được dụng.

d) Chịu trách nhiệm điều tra những khiếu nại liên quan đến chất lượng của hoạt chất được dụng.

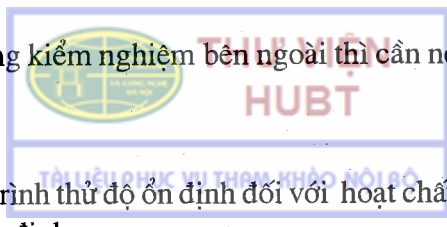
Mọi nhà sản xuất đều phải có điều kiện tiếp cận với một phòng kiểm nghiệm. Phòng kiểm nghiệm này phải có nhân viên và trang thiết bị đầy đủ để thực hiện tất cả các phép thử cần thiết trong kiểm tra chất lượng. Các phép thử phải được thực hiện theo đúng các quy trình bằng văn bản và đã được thẩm định. Các thiết bị phải được hiệu chuẩn theo định kỳ và thuốc thử phải có chất lượng phù hợp.

Trong trường hợp cần phải sử dụng phòng kiểm nghiệm bên ngoài thì cần nêu rõ trong hồ sơ kiểm nghiệm.

10. NGHIÊN CỨU ĐỘ ỔN ĐỊNH

Cần phải lập thành văn bản một chương trình thử độ ổn định đối với hoạt chất được dụng. Cần sử dụng các phương pháp chứng minh độ ổn định.

Cần lưu giữ mẫu thử trong các bao bì thích hợp và để nguyên trong bao bì thương phẩm ở nhiệt độ phòng hoặc nhiệt độ khuyến nghị và trong các điều kiện khắc nghiệt hơn.



Thường không cần phải quy định ngày hết hạn đối với hoạt chất dược dụng. Nếu các thử nghiệm không cho thấy một tuổi thọ hợp lý trong các điều kiện bảo quản dự kiến, ví dụ 2 năm hoặc hơn, thì sản phẩm cần được dán nhãn ghi ngày hết hạn ước đoán, và phải được kiểm nghiệm lại vào ngày đó hoặc sớm hơn.

11. TỰ THANH TRA VÀ KIỂM TRA CHẤT LƯỢNG

Để bảo đảm việc áp dụng GMP và các quy trình sản xuất cũng như các biện pháp kiểm soát theo quy định, nhà sản xuất nên chỉ định một chuyên gia hoặc nhóm chuyên gia tiến hành thanh tra độc lập thường xuyên đối với toàn bộ các quy trình sản xuất và kiểm tra chất lượng. Những chuyên gia này phải càng độc lập càng tốt trong việc thanh tra các quy trình sản xuất và kiểm tra chất lượng.

Việc tự thanh tra và kiểm tra (xem Phần I, Chương 7: Tự thanh tra và kiểm tra chất lượng) phải được lưu lại trong hồ sơ.

12. BẢO QUẢN

Hoạt chất dược dụng cần được bảo quản trong các điều kiện do nhà sản xuất quy định dựa trên cơ sở các nghiên cứu độ ổn định.

Cần lưu giữ hồ sơ về phân phối đối với mỗi lô hoạt chất dược dụng để tạo thuận lợi cho việc thu hồi lô sản phẩm khi cần thiết theo đúng các quy trình bằng văn bản.

13. KHIẾU NẠI VÀ SAI SÓT

Nhà sản xuất cần có các hướng dẫn bằng văn bản cho việc giải quyết các khiếu nại và sai sót liên quan đến chất lượng của hoạt chất dược dụng.

Cần ngay lập tức có các biện pháp cần thiết, điều tra thấu đáo về khiếu nại và ghi lại toàn bộ sự việc.

Nhà sản xuất cần có một hệ thống cho phép việc rà soát tất cả các sản phẩm có thể đã chịu ảnh hưởng của một lỗi lặp lại hoặc một thiếu sót trong quy trình.

14. NGUYÊN VẬT LIỆU BỊ LOẠI

Nhà sản xuất cần có các hướng dẫn bằng văn bản liên quan đến việc xử lý các nguyên vật liệu bị loại, dù là nguyên liệu ban đầu, sản phẩm trung gian, nguyên liệu bao gói, hay hoạt chất dược dụng. Nguyên vật liệu bị loại cần phải được nhận dạng rõ ràng và bảo quản một cách có kiểm soát để chờ hủy, tái chế hoặc trả lại cho nhà cung cấp.



Chương 2

TÁ DƯỢC

MỤC TIÊU HỌC TẬP

1. Nêu được những vấn đề chung của sản xuất các hoạt chất dược dụng.
2. Trình bày được các yếu tố cơ bản của sản xuất các hoạt chất dược dụng.

NỘI DUNG

1. NHỮNG VẤN ĐỀ CHUNG

Hướng dẫn này tập trung vào các khía cạnh trong GMP áp dụng cụ thể cho tá dược, hỗ trợ thêm cho các hướng dẫn GMP chung đối với dược phẩm được WHO phát hành. Hướng dẫn này cũng kết hợp một số khái niệm về hệ thống quản lý chất lượng do ISO quy định.

Tá dược có ảnh hưởng lớn đến chất lượng thành phẩm, trong một số trường hợp còn tạo nên gần như toàn bộ sản phẩm. Nhiều tá dược còn được sử dụng trong các ngành công nghiệp khác với số lượng lớn hơn rất nhiều, ví dụ như công nghiệp thực phẩm, mỹ phẩm hoặc hoá chất công nghiệp. Sự đồng nhất và mức nghiêm ngặt về tiêu chuẩn sản phẩm ở các ngành công nghiệp này có thể không quan trọng như trong ngành dược phẩm, và nhiều tá dược sử dụng trong ngành dược có tính biến đổi cao. Vì thế cần phải có một chương trình theo dõi các tá dược này và đảm bảo rằng chúng đạt các thông số về chất lượng để dùng trong các quy trình sản xuất dược phẩm. Mục tiêu của tài liệu này là đặt ra một số tiêu chí được áp dụng để đạt được mức độ bảo đảm này.

Nhà sản xuất thành phẩm dược phụ thuộc rất nhiều vào nhà sản xuất tá dược trong việc cung cấp các tá dược đồng nhất về các đặc tính hoá lý. Điều này đặc biệt quan trọng trong quá trình xét duyệt sản phẩm, khi có so sánh tương đương sinh học giữa sản phẩm của lô tương đương sinh học trên lâm sàng ("lô sinh học") với sản phẩm của lô thương mại. Để có được bằng chứng đảm bảo đầy đủ về hoạt lực của thuốc trên người, tá dược sử dụng trong sản xuất các lô thương mại không được khác đáng kể so với tá dược sử dụng cho lô sinh học. Trường hợp dự kiến có khác biệt đáng kể, nhà sản xuất thành phẩm có thể cần phải thực hiện thêm các thử nghiệm để xác lập tương đương sinh học cho thành phẩm. Vấn đề không kém quan trọng là phải đảm bảo tương đương sinh học của các lô thương mại sau khi đã được phép lưu hành không bị ảnh hưởng bất lợi theo thời gian. Nhìn chung, tá dược được sử dụng như khi mua, không được tinh chế hay tinh lọc thêm. Kết quả là tạp chất có mặt trong tá dược được đem sang dạng thành phẩm. Trong khi nhà sản xuất dạng thành phẩm chỉ kiểm soát được ở mức hạn chế đối với chất lượng tá dược (bằng cách lấy phiếu kiểm nghiệm và kiểm tra mẫu đại diện), thì nhà sản xuất tá dược lại có khả năng kiểm soát lớn hơn đối với các đặc tính vật lý, chất lượng và tạp chất hiện diện ở mức tìm thấy được trong tá dược. Nhà sản xuất tá dược cần thực hiện các phép phân tích xu hướng về hiệu năng của quy trình, và bên mua nguyên vật liệu cũng cần thực hiện các phân tích xu hướng của các kiểm nghiệm tá dược khi nhận hàng.

Trong sản xuất tá dược, các điều kiện môi trường, máy móc thiết bị và thao tác áp dụng mang tính chất của ngành công nghiệp hoá chất chứ không như ngành công nghiệp sản xuất thành phẩm dược. Trong một số quy trình, các cơ chế hoá học và hoá sinh không được mô tả đặc điểm đầy đủ; vì thế phương pháp và các quy trình sản xuất ra một số tá dược thường khác với quy trình sản xuất thành phẩm. Nhiều quy trình sản xuất hoá chất được thực hiện trong hệ thống kín có thể tránh được tạp nhiễm, ngay cả khi các bồn phản ứng không được đặt trong nhà. Tuy nhiên, điều này không loại bỏ được nguy cơ xâm nhập của yếu tố tạp nhiễm có từ máy móc thiết bị, nguyên vật liệu dùng để bảo vệ máy móc thiết bị, chất ăn mòn, chất làm vệ sinh và từ nhân viên.

Một số quy trình sản xuất tá dược đòi hỏi phải thực hiện các quy định về GMP áp dụng cho sản xuất thành phẩm hoặc hoạt chất do mục đích sử dụng của các tá dược đó. Tuy nhiên, đối với nhiều quy trình, đặc biệt trong các quy trình chế biến ở giai đoạn đầu, việc thực hiện như vậy không khả thi hoặc không cần thiết. Yêu cầu này tăng lên cùng với tiến trình chế biến. Trong một số bước chế biến theo trình tự, thường ngay trước công đoạn hoàn thiện cuối cùng, cần phải áp dụng nguyên tắc GMP và duy trì cho đến hết quá trình. Để xác định các công đoạn chế biến cần áp dụng GMP, cần phải có khả năng đánh giá tốt cũng như kiến thức toàn diện về quy trình. Sơ đồ quá trình chế biến phải chỉ rõ các thao tác đơn lẻ, máy móc thiết bị được sử dụng, các công đoạn cần thêm các chất, các bước chủ yếu trong quá trình, các thông số quan trọng (thời gian, nhiệt độ, áp suất, vv...) và các điểm kiểm soát.

Nhà sản xuất tá dược phải có khả năng xác định những điểm quan trọng và chủ yếu trong quá trình chế biến khi cần phải lấy mẫu chọn lọc và kiểm nghiệm bán thành phẩm với mục đích để theo dõi việc thực hiện quy trình. ở giai đoạn cuối của quy trình, hồ sơ lại càng đòi hỏi cẩn thận chi tiết hơn.

Nhà sản xuất phải xác định rõ những bước chế biến quan trọng, cần thiết để đảm bảo sản xuất dược tá dược đạt các chỉ tiêu hoá học và vật lý đã định. Những bước này có thể bao gồm một số các thao tác hoặc quy trình đơn lẻ. Các thao tác này bao gồm các bước chế biến vật lý cần đến sự chuyển giao năng lượng khi không có sự thay đổi về mặt hoá học đối với các phân tử. Quy trình là những bước chế biến tại đó phân tử trải qua một thay đổi về mặt hoá học.

Các bước chế biến quan trọng gồm có nhưng không chỉ những bước sau:

+ Thay đổi pha với sự tham gia của phân tử mong muốn, một dung môi hoặc chất vận chuyển trơ (ví dụ hoà tan, kết tinh, bay hơi, sấy khô, thăng hoa, chưng cất hoặc hấp thụ).

+ Tách pha (ví dụ: lọc hoặc ly tâm).

+ Thay đổi về hoá học với sự tham gia của phân tử mong muốn (ví dụ loại hoặc thêm nước trong thủy hợp, acetyl hoá, tạo thành muối).

+ Điều chỉnh dung dịch có chứa phân tử (ví dụ điều chỉnh độ pH).

+ Đo lường chính xác các thành phần tá dược được thêm vào, các dung dịch đang chế biến, các nguyên vật liệu tái sử dụng (ví dụ: cân, đo thể tích). Trộn lẫn nhiều thành phần.

+ Thay đổi xảy ra trên bề mặt, kích thước tiểu phân hoặc độ đồng nhất của lô (ví dụ: nghiền, kết tụ hoặc trộn).

Các biện pháp kiểm tra quy trình và thiết bị chế biến tự động thường được sử dụng trong các nhà máy sản xuất tá dược hơn là trong nhà máy sản xuất thành phẩm. Việc sử dụng các máy móc

thiết bị tự động sẽ phù hợp khi đã thực hiện đủ các quy trình kiểm tra, hiệu chuẩn và bảo dưỡng. Các máy móc thiết bị và thao tác sản xuất có thể khác nhau tùy thuộc vào loại tá dược được sản xuất, quy mô sản xuất, loại thao tác (ví dụ: sản xuất theo từng lô so với sản xuất liên tục).

Các nhà sản xuất thành phẩm ở các nước Hoa Kỳ, Châu Âu và Nhật Bản ngày càng đòi hỏi các nhà sản xuất tá dược phải có “chứng chỉ” ISO. Việc thực hiện các Tiêu chuẩn Quốc tế ISO 9000, cụ thể là ISO 9002, có thể đảm bảo khả năng các nhà cung cấp tá dược được chấp nhận hơn trên thị trường thế giới. Ngoài ra việc áp dụng các nguyên tắc ISO 9000 trong sản xuất tá dược còn có một số lợi ích khác nữa, bởi lẽ các biện pháp của hệ thống chất lượng giúp tăng cường GMP. Những vấn đề cần nhắc nói trên về ISO khi đáp ứng các quy định cụ thể của khách hàng, trong mua nguyên liệu và các kỹ thuật thống kê, sẽ có lợi cho cả khách hàng mua tá dược lẫn nhà sản xuất, và tăng cường mối quan hệ của cả hai bên.

Vì thế các nhà sản xuất tá dược nên thiết lập và thực hiện một chính sách về chất lượng có quy mô toàn công ty. Giới lãnh đạo công ty cần phải có cam kết đối với chính sách này và chỉ định những nhân viên phù hợp trong công ty chịu trách nhiệm việc điều phối và thực hiện hệ thống chất lượng. Giới lãnh đạo cần tham gia vào việc phát triển chính sách chất lượng của công ty và cung cấp những nguồn lực cần thiết cho việc phát triển, duy trì và rà soát theo định kỳ chính sách đó và hệ thống chất lượng. Bất kỳ thay đổi đáng kể nào trong các quy trình cũng phải được thẩm định về mặt tác dụng của tá dược. Người ta cũng khuyến nghị là tất cả các nhà sản xuất dược phẩm và kể cả các đại lý nội địa cũng phải được thông báo về những thay đổi này. Các nhà sản xuất tá dược tốt nhất không nên gia công bất kỳ một công đoạn nào trong quy trình chế biến một loại tá dược khi không hiểu rõ việc các nhà sản xuất dược phẩm sử dụng loại tá dược này như thế nào.

Nhà sản xuất tá dược cần có các hướng dẫn về an toàn nhằm đảm bảo các khách hàng được trang bị đầy đủ khi tiếp xúc với loại nguyên liệu đó. Hướng dẫn này bao gồm những thông tin về độc tính của nguyên liệu và các biện pháp xử lý khi tình cờ tiếp xúc. Cần nêu rõ các quy định về trang thiết bị để quản lý thích hợp đối với nguyên liệu có liên quan.

2. GIẢI THÍCH THUẬT NGỮ

Các định nghĩa dưới đây áp dụng cho các thuật ngữ dùng trong hướng dẫn này. Trong những văn bản khác chúng có thể mang ý nghĩa khác.

2.1. Trộn lẫn

Việc trộn lẫn nguyên vật liệu được mang sang từ một cấp độ tá dược vào với một cấp độ tá dược khác, thường là do quy trình liên tục.

2.2. Sản phẩm mẫu

Một sản phẩm dùng làm mẫu điển hình cho một nhóm sản phẩm tương tự.

2.3. Dung dịch mẹ

Một dung dịch nồng độ cao từ đó sẽ thu được sản phẩm sau khi cho bay hơi, đông lạnh hay kết tinh.

2.4. Tá dược

Những chất không phải là hoạt chất đã được đánh giá thích đáng về độ an toàn và được đưa vào hệ thống phân bố thuốc để:

+ Hỗ trợ việc tạo thành hệ thống phân bố thuốc;

- + Bảo vệ, hỗ trợ hoặc tăng cường độ ổn định, sinh khả dụng hoặc khả năng dung nạp thuốc của bệnh nhân;
- + Hỗ trợ việc định tính sản phẩm;
- + Tăng cường các thuộc tính an toàn và hiệu lực toàn diện của thuốc trong quá trình bảo quản hoặc sử dụng.

3. TỰ THANH TRA VÀ KIỂM TRA VỀ CHẤT LƯỢNG

Nhóm thanh tra bao gồm những nhân viên phù hợp (ví dụ như thanh tra viên, kỹ sư, chuyên viên phân tích, nhân viên mua hàng, chuyên gia máy tính, v.v.) thực hiện các đợt thanh tra. Cần đánh giá những hạn chế trong thao tác sản xuất và việc thẩm định các bước chế biến quan trọng trong cả quá trình sản xuất nhằm đảm bảo nhà sản xuất có những bước thích hợp để kiểm tra xem quy trình có hoạt động đồng nhất hay không.

Mục đích sử dụng cuối cùng của tá dược cần phải được xác định và cân nhắc trong khi thanh tra nhà sản xuất tá dược. Vấn đề đặc biệt quan trọng là phải xác định tá dược là thành phần trực tiếp hay gián tiếp trong thành phẩm; tá dược có được sử dụng trong chế biến một dạng bào chế vô trùng không; và tá dược có được đóng gói không chứa pyrogen/nội độc tố không. Nhà sản xuất tá dược phải có trách nhiệm đảm bảo là tá dược không chứa pyrogen nếu như đã tuyên bố như vậy trong tiêu chuẩn, trên nhãn hoặc trên hồ sơ gốc của thuốc.

Một lần thanh tra nhà máy sản xuất tá dược nên bắt đầu với xuất phát điểm là việc xem xét những lĩnh vực sau:

Sản phẩm không đạt, ví dụ như một lô bị loại vì không đạt tiêu chuẩn, một sản phẩm bị khách hàng trả về, hay một sản phẩm bị thu hồi. Nhà sản xuất cần xác định lý do không đạt, chuẩn bị một báo cáo kết quả điều tra, nêu các biện pháp khắc phục đã triển khai sau đó và lưu hồ sơ. Hồ sơ và tài liệu cần được xem xét để đảm bảo rằng hiện tượng không đạt đó không phải là do quy trình không đồng nhất hoặc được xây dựng kém.

Hồ sơ về khiếu nại. Khách hàng có thể báo cáo là một số mặt trong thuộc tính sản phẩm không hoàn toàn phù hợp với mục đích sử dụng của chúng. Những vấn đề này có thể là do tạp chất hoặc tính không đồng nhất trong quá trình sản xuất tá dược.

Hồ sơ tài liệu theo dõi về thay đổi.

Công thức gốc và hồ sơ sản xuất lô. Việc sửa đổi các tài liệu này thường xuyên có thể gợi ý rằng quá trình sản xuất có vấn đề.

Tiêu chuẩn về sự hiện diện của các sản phẩm trung gian không phản ứng và các dung môi còn dư trong tá dược thành phẩm. Khu vực bảo quản đối với sản phẩm bị loại.

Khi đánh giá sự thích hợp của các biện pháp đề phòng tạp nhiễm đối với nguyên vật liệu trong quá trình sản xuất, cần cân nhắc những yếu tố sau:

Loại hệ thống sản xuất (ví dụ: kín hay hở). Những hệ thống “kín” trong các nhà máy hoá chất thường không đóng kín khi thêm các thành phần vào hoặc khi lấy thành phẩm ra. Cũng vậy, các bồn phản ứng đôi khi được sử dụng cho các loại phản ứng khác nhau.

Dạng nguyên liệu (ví dụ ướt hay khô).

Công đoạn chế biến và việc sử dụng máy móc thiết bị và/hoặc khu vực (ví dụ đa năng hay chuyên dụng)

Các yếu tố khác cũng cần được cân nhắc khi đánh giá một nhà máy sản xuất tá dược là:

Mức độ phơi nhiễm của nguyên liệu ở điều kiện môi trường không thuận lợi. Mức độ dễ dàng tương đối và tính toàn diện trong làm vệ sinh.

Các thao tác vô trùng và các thao tác không vô trùng.

4. MÁY MÓC THIẾT BỊ

4.1. Việc sử dụng máy móc thiết bị

Nhiều tá dược được sản xuất trên những thiết bị đa năng. Các bể lên men, thùng phản ứng, máy sấy, máy nghiền, máy ly tâm, và các loại thiết bị khác thường được sử dụng hoặc vận dụng cho nhiều sản phẩm khác nhau. Trừ một số trường hợp ngoại lệ, việc sử dụng cho nhiều mục đích như thế có thể chấp nhận được, với điều kiện là máy móc thiết bị được làm vệ sinh thoả đáng theo đúng các quy trình bằng văn bản. Máy móc thiết bị có chứa các chất dư tích tụ hoặc chất kết dính khó rửa sạch, chỉ nên dùng chuyên dụng cho những sản phẩm này thôi.

Một số bể lên men, thùng phản ứng, và các máy móc thiết bị khác không được đặt trong nhà và một số công đoạn chế biến đáng kể xảy ra ngoài trời. Việc chế biến như vậy có thể chấp nhận được với điều kiện được xảy ra trong một hệ thống kín.

Trong trường hợp việc kiểm soát nhiệt độ là quan trọng, cần sử dụng thiết bị ghi nhiệt độ và biểu đồ phải được lưu lại trong hồ sơ lô.

4.2. Chương trình làm vệ sinh

Nếu sử dụng máy móc thiết bị đa năng, vấn đề quan trọng là khi điều tra về nhiễm chéo hay nguy cơ nhiễm chéo, phải xác định được việc sử dụng máy móc trước đó. Nhật ký sử dụng và làm vệ sinh thiết bị không phải là biện pháp duy nhất để xác định mục đích sử dụng trước đó, mặc dù nên có. Bất kỳ hồ sơ tài liệu nào nhận dạng được rõ ràng lô sản xuất trước đó và chỉ ra rằng máy móc thiết bị đã được làm vệ sinh đều chấp nhận được. Đối với những thao tác trong đó một chất được chế biến ở nhiều cấp độ khác nhau, cần phải có hồ sơ chỉ rõ là cấp độ trước đó đã được lấy đi. Cần phải có số liệu thẩm định chứng minh quy trình làm vệ sinh là chấp nhận được.

Phải khẳng định việc làm vệ sinh những máy móc thiết bị đa năng. Nhà sản xuất phải xác định được hiệu quả của quy trình làm vệ sinh cho mỗi loại tá dược hay hoá chất trung gian sử dụng qua thiết bị cụ thể đó. Quy định về số liệu thẩm định tùy thuộc vào loại nguyên liệu đang được sản xuất trên thiết bị đa năng và ảnh hưởng của các yếu tố gây tạp nhiễm phát hiện được đối với tính an toàn cũng như hiệu quả của thuốc. Các số liệu thẩm định cần chứng minh được quy trình làm vệ sinh đã loại bỏ được các chất dư chỉ còn ở mức chấp nhận được.

Để làm ví dụ, chương trình làm vệ sinh máy móc thiết bị có thể bao gồm nhưng không giới hạn ở những nội dung sau:

4.2.1. Quy trình làm vệ sinh chi tiết

Cần có một S.O.P làm vệ sinh máy móc bằng văn bản trong đó nêu chi tiết những việc cần làm và những chất tẩy rửa nên dùng. Một số nhà sản xuất còn liệt kê danh mục các dung môi dùng cho mỗi loại tá dược và sản phẩm trung gian.

4.2.2. Kế hoạch lấy mẫu

Nên có kiểm tra định kỳ sau khi làm vệ sinh nhằm mục đích đảm bảo bề mặt thiết bị đã được làm sạch tới mức quy định. Một phương pháp phổ biến là phân tích nước xả cuối hoặc dung môi rửa cuối cùng để tìm ra chất dư đó được sử dụng trên máy. Trong một số trường hợp, có thể kiểm tra bằng mắt thường. Thường không có sẵn một phương pháp phân tích đặc hiệu cho việc xác định dư chất, nhưng nếu có phương pháp này phải được ưu tiên sử dụng. Việc cần có một phương pháp phân tích nên dựa trên cơ sở các ảnh hưởng bất lợi có thể có đối với chất lượng, hiệu quả hoặc độ an toàn của sản phẩm. Nếu độ an toàn của sản phẩm là mối quan tâm chính nên có một phương pháp phân tích đặc biệt để tìm ra chất dư.

4.2.3. Phương pháp phân tích/giới hạn vệ sinh

Độc tính của nguyên vật liệu dư cần được cân nhắc khi quyết định phương pháp phân tích phù hợp và giới hạn vệ sinh đối với chất dư. Giới hạn chất dư được thiết lập đối với mỗi loại máy móc dụng cụ phải mang tính thực tiễn, có thể đạt được và xác minh được. Nhà sản xuất phải có thể chứng minh được bằng số liệu, là mức chất dư cho phép được xây dựng dựa trên căn cứ khoa học. Một yếu tố cần cân nhắc nữa là việc phân bố không đồng đều của chất dư. Mức chất dư phát hiện qua lấy mẫu ngẫu nhiên, ví dụ: như lấy gạc lau một khu vực nhỏ trên máy, không nhất thiết đại diện cho mức tạp nhiễm cao nhất.

5. NGUYÊN VẬT LIỆU

5.1. Quy định chung

Đối với những sản phẩm không bền có thể nhạy cảm với các yếu tố môi trường như không khí, ánh sáng, nước, nóng hay lạnh, cần phải áp dụng điều kiện sản xuất và bảo quản phù hợp để đảm bảo chất lượng sản phẩm trong suốt quá trình.

5.2. Nguyên liệu ban đầu

Nhà sản xuất tá dược phải xác minh được là công ty cung cấp nguyên liệu ban đầu và các thành phần khác đáp ứng các quy định đã thống nhất. Việc này, nếu cần, đòi hỏi phải có kiểm tra định kỳ nhà máy của bên bán. Những thoả thuận mua bán phải có các số liệu mô tả rõ sản phẩm đặt mua, nếu phù hợp sẽ bao gồm các chi tiết sau:

+ Tên, loại, phẩm chất, quy cách, cấp độ, mã số mặt hàng hoặc các dấu hiệu nhận dạng chính xác khác, nếu phù hợp.

+ Hình vẽ, quy định về quy trình, hướng dẫn kiểm tra và các số liệu kỹ thuật có liên quan khác, kể cả quy định về duyệt hoặc xác minh sản phẩm, quy trình, máy móc và nhân sự.

Nguyên liệu ban đầu, kể cả dung môi và các dung môi thu hồi, đôi khi được bảo quản ở trong các xô hoặc các thùng chứa lớn, khi đó khó có thể tách biệt chính xác các lô. Việc sử dụng những nguyên vật liệu như vậy cần phải được chứng minh với sự chính xác hợp lý thông qua thẻ kho hoặc các hồ sơ khác.

Khi các dung môi mua hoặc thu hồi được hoà lẫn, cần phải chứng minh tính phù hợp của dung môi thu hồi thông qua việc thẩm định hoặc kiểm nghiệm thực tế. Nguyên vật liệu đã mua phải đạt các tiêu chuẩn hiện hành.

Bảo quản nguyên liệu ban đầu ngoài trời (ví dụ: acid, các chất ăn mòn, chất gây nổ) có thể chấp nhận được nếu thùng chứa có thể bảo vệ thích hợp chất đựng bên trong, nhãn phân biệt phải rõ ràng và thùng chứa được làm vệ sinh thích đáng trước khi mở và sử dụng.

5.3. Nguyên vật liệu bị loại và thu hồi

Nguyên liệu ban đầu, sản phẩm trung gian hoặc tá dược thành phẩm không đạt tiêu chuẩn phải được phân biệt rõ và tách riêng để phòng bị dùng nhầm hay xuất nhầm đi bán. Cần lưu giữ hồ sơ về những lô không đạt. Tất cả các trường hợp không đạt đều phải được điều tra để tìm ra nguyên nhân chính. Những nguyên vật liệu này có thể:

- + Tái chế/ chế biến lại cho đạt tiêu chuẩn đã định;
- + Xác định lại phẩm chất để dùng cho mục đích khác; hoặc
- + Loại hoặc hủy.

Việc đôi khi tái chế một tá dược có thể chấp nhận được. Tuy nhiên, không thể chỉ dựa vào kết quả kiểm nghiệm cuối cùng để cho rằng tá dược tái chế đạt tiêu chuẩn. Chất lượng của nguyên vật liệu tái chế phải được đánh giá và lập hồ sơ việc đánh giá cho thấy đã có điều tra và minh chứng đầy đủ là tá dược tái chế ít nhất cũng tương đương với các tá dược được chấp nhận khác. Nếu việc tái chế diễn ra thường xuyên, đó có thể là dấu hiệu cho thấy quy trình chế biến, hướng dẫn làm việc hoặc đào tạo là không phù hợp, cần phải điều chỉnh hay củng cố lại.

5.4. Tá dược bị trả lại

Tá dược bị trả lại cần phải được phân biệt rõ và được bảo quản riêng. Nếu điều kiện bảo quản và vận chuyển sản phẩm, hoặc điều kiện của bản thân thùng hàng gây ra những nghi ngờ về an toàn, chất lượng hoặc độ tinh khiết của tá dược, thì sản phẩm cần phải được hủy, trừ khi có kiểm tra, kiểm nghiệm hoặc các biện pháp điều tra toàn diện khác cho thấy sản phẩm vẫn đạt tiêu chuẩn phù hợp đã định. Nếu thùng chứa tá dược bị trả về được sử dụng lại, tất cả nhãn cũ trên đó phải được gỡ bỏ hoặc xóa đi. Nếu thùng hàng được dùng lại nhiều lần chỉ đựng một loại tá dược thì số lô hoặc toàn bộ nhãn cũ phải được bỏ đi hoặc xóa đi.

5.5. Thực hành bảo quản

Tá dược phải được bảo quản trong điều kiện như nhà sản xuất quy định dựa trên các số liệu nghiên cứu độ ổn định. Cần lưu giữ hồ sơ về việc phân phối của mỗi lô tá dược để tạo thuận lợi cho việc thu hồi lô khi cần theo các quy trình bằng văn bản.

6. HỒ SƠ TÀI LIỆU

6.1. Quy định chung

Nhà sản xuất tá dược phải có một hệ thống bao quát tất cả các hồ sơ tài liệu và số liệu có liên quan đến yêu cầu của hệ thống quản lý chất lượng. Hồ sơ tài liệu và những thay đổi sau này đối với hồ sơ phải do nhân viên được giao nhiệm vụ rà soát lại và phê duyệt trước khi phát cho các lĩnh vực liên quan như đã nêu trong hồ sơ. Cần lưu giữ hồ sơ về việc những tài liệu nào để ở đâu.

Những yêu cầu tối thiểu đối với hồ sơ tài liệu gồm có:

- + Để quy định một số lô duy nhất cho mỗi lô tá dược được xuất và/hoặc được chứng nhận;
- + Để chuẩn bị một hồ sơ lô;
- + Để chứng minh lô đã được sản xuất trong các điều kiện đạt GMP kể từ công đoạn chế biến bắt đầu áp dụng GMP cho tá dược.

+ Để chứng minh lô là đồng nhất theo tiêu chuẩn của nhà sản xuất. Điều này không đòi hỏi phải có công đoạn trộn cuối cùng cho các nguyên liệu đã được chế biến liên tục, nếu như các kiểm tra trong quá trình sản xuất chứng minh được là sản phẩm đạt tiêu chuẩn cho cả lô.

+ Để chứng minh lô đó không bị trộn lẫn với những nguyên liệu của lô khác vì mục đích giấu giếm hoặc pha loãng một chất không đạt tiêu chuẩn.

+ Để chứng minh lô đã được lấy mẫu theo đúng kế hoạch lấy mẫu và đảm bảo lấy đúng mẫu đại diện.

+ Để chứng minh lô đã được phân tích bằng các phép thử và phương pháp có căn cứ khoa học, được thiết kế để đảm bảo sản phẩm đạt tiêu chuẩn chấp nhận được về chất lượng, định tính và độ tinh khiết.

+ Để chứng minh lô có đủ số liệu nghiên cứu độ ổn định cho thời gian sử dụng dự kiến; những số liệu này có thể rút ra từ các nghiên cứu thực tế trên tá dược cụ thể hoặc từ các nghiên cứu độ ổn định của “sản phẩm mẫu” nhưng có đủ căn cứ để áp dụng tương tự cho tá dược đó.

6.2. Tiêu chuẩn

Cần xây dựng tiêu chuẩn của nguyên liệu ban đầu để tách biệt giữa những phép thử thường quy và những phép thử tiến hành không thường xuyên hoặc chỉ áp dụng cho nhà cung cấp mới. Các chuyên luận của dược điển, nếu có, có thể dùng làm cơ sở cho việc xây dựng các tiêu chuẩn nội bộ của nhà sản xuất.

Cần xây dựng phép thử định tính dương tính áp dụng duy nhất cho các tá dược thông qua công nghệ phân tích, ví dụ phương pháp phổ hồng ngoại và phương pháp sắc ký.

Vấn đề quan trọng là nhà sản xuất phải xác định các tạp chất và đặt ra các giới hạn phù hợp cho các tạp chất này. Các giới hạn này phải dựa trên các số liệu độc tính phù hợp hoặc các giới hạn mô tả trong các dược điển quốc gia. Quy trình sản xuất phải được kiểm soát đầy đủ để đảm bảo lượng tạp chất không vượt quá mức giới hạn trong tiêu chuẩn.

Nhiều tá dược được chiết xuất từ hoặc được tinh lọc bằng cách sử dụng các dung môi hữu cơ. Những dung môi này thường được loại bỏ bằng cách sấy khô tá dược ướt. Do độc tính khác nhau và đôi khi còn chưa được biết đến của các dung môi, vấn đề quan trọng là tiêu chuẩn tá dược phải bao gồm các phép thử và giới hạn dư chất dung môi và các chất phản ứng khác.

Phải xác định tiêu chuẩn thùng chứa tá dược để đảm bảo tính đồng nhất trong việc bảo vệ sản phẩm trong quá trình vận chuyển từ nhà sản xuất tá dược đến cơ sở sản xuất dược phẩm. Các tiêu chuẩn này không chỉ đảm bảo cho các thùng chứa có đủ khả năng duy trì độ ổn định của sản phẩm, mà còn phải đạt yêu cầu bảo vệ trong khi vận chuyển bằng tàu biển, chống sự xâm nhập của côn trùng, trong quá trình xử lý, v.v.

6.3. Hồ sơ lô sản xuất

Các hệ thống máy tính ngày càng được sử dụng để triển khai, theo dõi, điều chỉnh và kiểm soát các quy trình sản xuất. Những hoạt động của hệ thống máy tính thường đi kèm với các biểu đồ theo dõi trên đó chỉ ra các thông số chủ yếu (ví dụ: nhiệt độ) ở các khoảng thời gian phù hợp, hoặc thậm chí liên tục, trong suốt quá trình sản xuất. Trong các trường hợp khác, các phép đo lường chủ yếu (ví dụ: pH) có thể được hiển thị tạm thời trên màn hình nhưng không xuất hiện ở biểu đồ in ra.

Hồ sơ ghi nhận việc cho thêm các thành phần trong quá trình chế biến, thao tác trong thực tế được thực hiện bởi một người xác nhận được, và các thông tin khác thường được thấy trên các hồ sơ truyền thống, có thể bị thất lạc. Khi sử dụng máy tính và các thiết bị tính vi khác cần chú trọng những vấn đề sau:

- + Hệ thống và quy trình cho thấy thiết bị và phần mềm đó trong thực tế hoạt động như dự kiến;
- + Kiểm tra và hiệu chuẩn máy móc thiết bị theo định kỳ phù hợp;
- + Lưu giữ các hệ thống lưu trữ thích hợp, ví dụ bản sao của chương trình và các file dữ liệu, bản sao của băng hoặc vi phim;
- + Đảm bảo những thay đổi trong chương trình chỉ do người có thẩm quyền thực hiện, những thay đổi này được ghi hồ sơ rõ ràng và được thẩm định.

6.4. Những tài liệu khác

Cần có các quy định về việc bảo quản và vận chuyển để đảm bảo sản phẩm khi đến nhà sản xuất còn giữ được các thuộc tính phù hợp về chất lượng. Vấn đề này thường được cùng thống nhất giữa bên bán và bên mua và được xác định từ trước khi sản phẩm được chuyển đi.

Cần thiết lập và thực hiện các quy trình bằng văn bản cho việc bảo dưỡng máy móc thiết bị. Tất cả các hoạt động bảo dưỡng tiến hành đều phải được ghi hồ sơ; có thể dưới dạng một sổ nhật ký, một cơ sở dữ liệu máy tính hoặc các hồ sơ tài liệu phù hợp khác, với điều kiện phải xác định được ai là người chịu trách nhiệm thực hiện mỗi công việc.

7. THỰC HÀNH TỐT TRONG SẢN XUẤT VÀ KIỂM TRA CHẤT LƯỢNG

7.1. Kiểm soát thay đổi và thẩm định quy trình

Những thay đổi trong quy trình sản xuất có thể dẫn tới những thay đổi trong đặc tính vốn có của sản phẩm. Nhà sản xuất phải có một hệ thống kiểm soát thay đổi chính thức, với các quy trình thao tác chuẩn bằng văn bản cho những thay đổi đó. Trách nhiệm quản lý hệ thống kiểm soát thay đổi cần được giao cho một bộ phận chất lượng độc lập chịu trách nhiệm và có quyền hạn phê duyệt cuối cùng đối với những thay đổi trong quy trình sản xuất.

Nhà sản xuất tá dược thường sản xuất các lô thí nghiệm hoặc lô thí điểm. Việc mở rộng quy mô để sản xuất thương phẩm có thể phải qua nhiều bước và cần rà soát lại số liệu để chứng minh tính phù hợp của quy trình ở quy mô mở rộng. Việc mở rộng quy mô có thể dẫn đến những vấn đề lớn về sự đồng nhất giữa các lô. Các lô thí điểm nên được coi là cơ sở để xác lập nên tiêu chuẩn về độ tinh khiết của bán thành phẩm trong quá trình sản xuất và của thành phẩm.

Nhà sản xuất sẽ lập các báo cáo bàn luận về việc xây dựng quy trình và hạn chế của quy trình này. Cần phải rà soát bản tóm tắt của các báo cáo như vậy để xác định xem nhà máy có đủ năng lực sản xuất loại tá dược đó không. Các báo cáo này là cơ sở cho việc thẩm định các quy trình sản xuất và QC, cũng như là hồ sơ tài liệu cơ bản chứng minh quy trình cho hiệu quả đồng nhất.

Cần thiết lập một hồ sơ chứa các số liệu về mở rộng quy mô và mô tả các phản ứng trong quá trình sản xuất, các thông số thao tác, các bước tinh khiết hóa, tạp chất và các phép thử chủ yếu khác cần thiết để kiểm soát quy trình. Việc phân tích hồi quy các số liệu lịch sử (thông qua số liệu thống kê và phép phân tích số liệu về năng lực của quy trình) cũng như các hồ sơ tài liệu trước đó sẽ làm cơ sở tốt cho việc thẩm định.

7.2. Thực hành tốt trong sản xuất

7.2.1. Đề phòng nhiễm chéo

Cần cân nhắc nguy cơ nhiễm chéo khi thiết kế quy trình và cơ sở sản xuất. Mức độ nhiễm chéo có được hạn chế tới mức tối thiểu hay không tùy thuộc vào độ an toàn cũng như mục đích sử dụng của tá dược.

Những biện pháp thận trọng nhằm hạn chế tới mức tối thiểu nguy cơ nhiễm chéo phải phù hợp với điều kiện của cơ sở sản xuất và phải tính đến phạm vi của nguyên liệu sẽ được sản xuất. Khi tá dược bắt đầu được thu hồi lúc ban đầu, việc này phải tiến hành ở môi trường sạch và tá dược không được tiếp xúc với các yếu tố gây tạp nhiễm trong không khí, ví dụ bụi từ các tá dược khác hoặc hoá chất công nghiệp. Ví dụ: sản phẩm ướt được chuyển vào các thùng sạch có nắp đậy và vận chuyển đi sấy khô và tiến hành công đoạn tiếp theo. Những hoạt động ở công đoạn sau phải được thực hiện trong những khu vực riêng hoặc trong điều kiện được kiểm soát, bởi lẽ một khi được sấy khô, tá dược có nhiều khả năng gây ô nhiễm ra môi trường hơn, kể cả gây nhiễm cho các sản phẩm xung quanh. Điều cần lưu ý trước hết là nhà xưởng và máy móc thiết bị không được góp phần vào việc gây tạp nhiễm trên thực tế hay sau này cho tá dược.

Hệ thống xử lý không khí tại địa điểm sản xuất phải được thiết kế sao cho có thể ngăn ngừa được nhiễm chéo. Trong những khu vực chuyên biệt chế biến cùng một loại tá dược, có thể cho lưu thông trở lại một phần khí thải trong cùng khu vực đó. Việc hệ thống xử lý không khí có phù hợp cho những khu vực đa năng hay không, đặc biệt là khi nhiều sản phẩm được chế biến đồng thời, cần được phân tích thấu đáo. Trong những khu vực đa năng khi nhiều sản phẩm được giữ hoàn toàn trong các thùng kín hoặc hệ thống ống dẫn, có thể chấp nhận được việc lọc không khí đầu vào (hỗn hợp không khí sạch và không khí lưu thông lại) nếu như các điều kiện đó thống nhất với các quy chế hiện hành (ví dụ quy định an toàn, môi trường).

Ở những khu vực nơi tá dược còn ở dạng ướt hoặc ẩm, ví dụ: thùng lọc hoặc bình ly tâm, và có thể tiếp xúc với không khí trong phòng, hiệu suất lọc trong hệ thống cung cấp khí ở mức khoảng 85% là có thể đủ. Trong những khu vực có một hoặc nhiều sản phẩm đang được chế biến ở dạng khô, thì hiệu suất lọc đó có thể không đủ để tránh nhiễm chéo. Trong mọi trường hợp, nhà sản xuất phải có thể chứng minh được tính phù hợp của hệ thống xử lý không khí của mình.

Nhà sản xuất tá dược cần phải có một chương trình trên văn bản xác định rõ tất cả các chất diệt côn trùng, chất diệt chuột và chất diệt cỏ sử dụng tại địa điểm sản xuất. Cần có biện pháp thích đáng để ngăn ngừa các chất này nhiễm vào tá dược.

7.2.2. Gom trộn trong quá trình sản xuất

Một số quy trình sản xuất đòi hỏi phải có bước gom trộn. Có thể chấp nhận được điều đó với điều kiện phải được ghi đầy đủ trong hồ sơ lô. Một số ví dụ:

- + Bước tập hợp nhiều lô hoặc các lô tích lũy liên tục ở một thời điểm cuối xác định vào trong một thùng chứa (có số lô mới).
- + Thu hồi lại nguyên vật liệu của một lô để dùng trong lô tiếp theo.
- + Lập lại các bước kết tinh cho cùng dung dịch mẹ để đạt hiệu suất tốt hơn. Dồn nhiều đợt điều chế bằng ly tâm vào trong cùng một máy sấy/trộn.
- + Mang sang ngẫu nhiên là một dạng khác của gom trộn trong quá trình sản xuất thường hay xảy ra. Ví dụ:
 - Chất dư bám vào thành máy tán sau khi nghiền mịn tá dược thành phẩm.

- Lốp tinh thể ẩm dư lại trong lòng bình ly tâm sau khi xả tinh thể bán thành phẩm của một lô trước đó.

- Dịch, tinh thể hoặc tiểu phân không được xả hết hoàn toàn khỏi bồn pha chế khi chuyển sang công đoạn tiếp theo của quy trình sản xuất.

Những chất dư bám lại này thường có thể chấp nhận được vì trong khi sản xuất không cần phải làm vệ sinh toàn bộ giữa các lô liên tiếp của cùng một tá dược. Tuy nhiên, trong trường hợp các đơn vị sản xuất không chuyên biệt, cần áp dụng các quy trình làm vệ sinh toàn diện khi đổi từ sản xuất một loại tá dược sang sản xuất một loại khác để ngăn ngừa các tạp nhiễm có thể làm thay đổi chất lượng tá dược. Khi kiểm tra hiệu quả của các quy trình làm vệ sinh này có thể phải sử dụng các phép phân tích đối với các chất có liên quan.

Ngược lại với việc gom trộn và mang sang trong sản xuất như nói ở trên, các thao tác trộn khác được dùng để đạt được độ đồng nhất trong lô tá dược thành phẩm. Ba khu vực chế biến các lô thành phẩm của một tá dược cần được kiểm tra kỹ và chặt chẽ là:

- + Thao tác trộn lần cuối để ra lô thành phẩm;
- + Tại thời điểm trong quá trình khi đặt số lô;
- + Quy trình lấy mẫu dùng để làm mẫu đại diện cho lô.

Trộn các lô tá dược để tận dụng các nguyên vật liệu không đạt tiêu chuẩn là việc làm không chấp nhận được.

Các dung dịch mẹ có chứa lượng tá dược thu hồi được thường được tái sử dụng. Quy trình thu hồi thứ cấp cho những tá dược đó có thể chấp nhận được nếu như tá dược thu hồi đạt tiêu chuẩn và quy trình thu hồi được nêu rõ trong hồ sơ sản xuất lô. Quy trình thu hồi thứ cấp đối với các chất phản ứng và sản phẩm trung gian cũng có thể chấp nhận được với điều kiện là nguyên vật liệu thu hồi đạt các tiêu chuẩn phù hợp.

7.2.3. Kiểm soát nhiễm vi sinh

Việc sản xuất các tá dược vô trùng để sử dụng trong chế biến vô trùng là một thách thức kỹ thuật. Vấn đề cơ bản là cần sử dụng những nhân viên có trình độ và được đào tạo thích hợp để giám sát và thực hiện các quy trình liên quan đến sản xuất tá dược vô trùng. Môi trường thực hiện các quy trình và chính bản thân nhân viên vận hành cũng là nguồn gây tạp nhiễm tiềm tàng quan trọng trong các thao tác vô trùng. Cần thiết kế các quy trình sao cho có thể hạn chế tối đa sự tiếp xúc giữa tá dược với môi trường và với nhân viên vận hành. Đối với những thao tác chế biến vô trùng đòi hỏi nhiều can thiệp của nhân viên vận hành cần phải có biện pháp kiểm soát thích đáng. Những vấn đề chủ yếu có nguy cơ cao gồm có thao tác vô trùng dỡ tá dược ra khỏi bình ly tâm, chuyển bằng tay vào khay sấy và nghiền, và thiếu khả năng vô trùng cho máy sấy. Không phải tất cả các máy móc thiết bị đang sử dụng đều có thể vô trùng được.

Nhà sản xuất tá dược phải lưu hồ sơ việc làm vệ sinh các máy móc chế biến quan trọng, như máy ly tâm và máy sấy. Bất cứ thao tác xử lý bằng tay nào đối với tá dược sau khi vô trùng đều phải được thực hiện như một quy trình vô trùng đã được thẩm định. Điều này đặc biệt quan trọng đối với những tá dược không qua một bước vô trùng nào nữa trước khi đóng gói vào bao bì ngoài. Trong một số trường hợp, các chuyên luận của dược điển có thể quy định cụ thể là tá dược không đạt tiêu chuẩn ở cấp thuốc tiêm thì phải dán nhãn ghi rõ là không phù hợp dùng cho sản xuất thuốc tiêm.

Một số nhà sản xuất tá dược không vô trùng sử dụng nhiệt, tia gamma và các phương pháp khác để làm giảm lượng vi sinh vật. Những phương pháp này có thể chấp nhận được với điều kiện nhà sản xuất chứng minh được sản phẩm đạt quy định về vi sinh vật và quy trình được kiểm soát đạt tiêu chuẩn nhà sản xuất. Bất kỳ quy trình nào cũng phải được thẩm định theo các tiêu chuẩn được quốc tế thừa nhận để chứng minh là quy trình sẽ cho kết quả như mong muốn. Không được sử dụng phương pháp xử lý tá dược sau khi sản xuất để thay cho việc kiểm soát vi sinh vật trong quá trình sản xuất.

Có thể cần thiết phải có một môi trường được bảo vệ để tránh nhiễm vi sinh vật vào sản phẩm hoặc làm giảm phẩm chất của sản phẩm do tiếp xúc với nhiệt, không khí hoặc ánh sáng. Mức độ bảo vệ cần thiết có thể khác nhau tùy thuộc vào công đoạn sản xuất. Thường việc tiếp xúc trực tiếp của nhân viên vận hành diễn ra khi đổ túi ly tâm, nên cần thiết kế vòi dẫn (đặc biệt loại vòi dùng để chuyển bột), máy sấy, bơm, và các máy móc thiết bị sao cho có thể hạn chế tối đa khả năng bị tạp nhiễm. Cần thẩm định thiết kế vệ sinh của các thiết bị truyền dẫn và chế biến. Những thiết bị có các phần chuyển động cần phải được đánh giá xem các tem niêm phong và bao bì đóng gói có toàn vẹn không để tránh tạp nhiễm cho sản phẩm.

Điều kiện môi trường đặc biệt quy định cho một số quy trình sản xuất phải luôn luôn được theo dõi để đảm bảo chất lượng sản phẩm (ví dụ: bầu khí trơ, bảo vệ tránh ánh sáng). Nếu môi trường đặc biệt bị gián đoạn, cần có đủ bằng chứng cho thấy điều đó không ảnh hưởng tới chất lượng tá dược. Những mối quan tâm như vậy về môi trường càng trở nên quan trọng sau khi tá dược đã được tinh khiết hóa.

Môi trường mà tá dược tiếp xúc phải tương tự như môi trường sử dụng trong sản xuất dạng thuốc thành phẩm. Điều này đặc biệt đúng trong trường hợp tá dược dự kiến dùng trong sản xuất chế phẩm tiêm truyền. Ví dụ, cần phải có khu vực được kiểm soát cùng với các cấp độ chất lượng không khí phù hợp. Những khu vực như vậy phải được lắp đặt hệ thống xử lý không khí phù hợp và cần phải có chương trình giám sát môi trường thích hợp. Bất kỳ thao tác bằng tay nào đối với tá dược vô trùng sau khi đã vô trùng đều phải được tiến hành như một quy trình sản xuất vô trùng, sử dụng không khí Cấp 100 khí 5 và các biện pháp kiểm soát vô trùng khác.

7.2.4. Hệ thống nước/chất lượng nước

Trong khi nước uống dùng trong chế biến nhiều tá dược, thì nước tinh khiết cũng được sử dụng rộng rãi. Vì người ta đã biết rõ đến khả năng sinh sôi của vi sinh vật trong các hệ thống khử ion và siêu lọc hoặc hệ thống thẩm thấu ngược dùng sản xuất nước tinh khiết, những hệ thống này phải được thẩm định và kiểm tra thích đáng. Các biện pháp kiểm soát thích hợp bao gồm việc xác lập các tiêu chuẩn chất lượng nước và các mức hoạt động tương ứng, biện pháp khắc phục khi mức vi sinh vật vượt quá giới hạn, và các quy trình bảo dưỡng thích đáng ví dụ như tái sinh, và làm vệ sinh/vô trùng.

Cần xác lập các tiêu chuẩn phù hợp về hoá học và vi sinh đối với chất lượng nước và thực hiện kiểm tra theo định kỳ. Các tiêu chuẩn này sẽ thay đổi tùy thuộc vào quy trình và tại điểm của quy trình khi dùng đến nước. Ví dụ: trong một số trường hợp, nếu nước được dùng trong các bước chế biến ở giai đoạn cuối, ví dụ: như rửa lần cuối bình lọc, hoặc nếu tá dược được kết tinh từ một hệ thống sử dụng nước, thì tiêu chuẩn chất lượng có thể phải cao hơn so với tiêu chuẩn thông thường đối với nước tinh khiết. Điều này đặc biệt quan trọng khi mục đích sử dụng dự kiến của tá dược là dùng cho dạng bào chế tiêm truyền. Tần suất của các thử nghiệm vi sinh vật và hoá học của nước tinh khiết tùy thuộc nhiều yếu tố khác nhau, kể cả kết quả kiểm nghiệm và thời điểm trong quy trình khi dùng nước (ví dụ: rửa lần cuối trong máy ly tâm).

Hầu hết các hệ thống nước tinh khiết và nước pha thuốc tiêm, kể cả hệ thống thẩm thấu ngược và siêu lọc, đều có khả năng bị nhiễm nội độc tố. Nếu tá dược thành phẩm không được chứa chí nhiệt tố hoặc vô trùng, hoặc sẽ được dùng để sản xuất sản phẩm tiêm truyền, thì cần tiến hành thẩm định hệ thống kiểm soát nội độc tố và cần thực hiện kiểm tra thường xuyên nội độc tố ở nước dùng để chế biến tá dược, tốt nhất là bằng phương pháp LAL (*Limulus amoebocyte lysate*).

7.2.5. Các thao tác đóng gói

Khi xây dựng một chương trình cho thao tác đóng gói, cần đặc biệt lưu ý giảm tối đa nguy cơ nhiễm chéo, lẫn lộn hoặc bị đánh tráo. Các sản phẩm khác nhau không được đóng gói gần nhau, trừ khi có vách ngăn cơ học hoặc sử dụng hệ thống giám sát điện tử.

7.2.6. Giao hàng

Nhà sản xuất cần bố trí bảo vệ sản phẩm sau khi kiểm tra và kiểm nghiệm lần cuối. Nếu có thoả thuận theo hợp đồng, thì việc bảo vệ này phải được thực hiện cho tới khi giao hàng ở điểm cuối. Cần lưu giữ hồ sơ phân phối.

7.3. Thực hành tốt trong kiểm tra chất lượng

7.3.1. Quy định chung

Bộ phận QC, ngoài trách nhiệm và quyền hạn phê duyệt hoặc loại tất cả các thành phần, nguyên vật liệu trong quá trình sản xuất, nguyên vật liệu bao gói, tá dược thành phẩm, và rà soát lại hồ sơ sản xuất, v.v., còn phải chịu trách nhiệm phê duyệt hoặc loại các tá dược được một công ty khác sản xuất, chế biến, đóng gói hoặc bảo quản theo hợp đồng, cũng như phê duyệt hoặc loại tất cả các quy trình, tiêu chuẩn và các thay đổi trong quy trình sản xuất có ảnh hưởng tới chất lượng tá dược.

7.3.2. Kiểm tra chất lượng nguyên liệu ban đầu

Tất cả các nguyên liệu ban đầu phải được thử nghiệm hoặc kiểm tra trước khi sử dụng. Việc kiểm tra phải bao gồm cả việc kiểm tra phiếu kiểm nghiệm của nhà cung cấp, và, nếu có thể, cả thử nghiệm định tính. Cần phải có các hướng dẫn rõ ràng hoặc S.O.P được xây dựng để phê duyệt mỗi loại nguyên liệu ban đầu.

Nguyên liệu ban đầu thường chỉ được thử nghiệm định tính và các thử nghiệm bổ sung để đảm bảo rằng chúng đáp ứng các tiêu chuẩn thích hợp. Một số nguyên liệu ban đầu không được nhà sản xuất kiểm nghiệm lại do những nguy cơ hoặc một số cân nhắc hợp lý khác. Trong những trường hợp như vậy, trong hồ sơ cần có giấy chứng nhận chất lượng cho mỗi lô của bên bán. Thường nhà sản xuất tá dược phải cung cấp bằng chứng về việc đã thực hiện phép định tính, ngay cả khi chỉ là kiểm tra bằng mắt thường đối với bao bì, kiểm tra nhãn hoặc ghi lại số lô ở trên nhãn.

7.3.3. Kiểm nghiệm trong quá trình sản xuất

Kiểm tra, kiểm nghiệm trong quá trình sản xuất phải được thực hiện bằng cách theo dõi quy trình sản xuất hoặc bằng cách phân tích mẫu thực tế ở những địa điểm và thời điểm xác định. Kết quả phải đạt các thông số quy trình đã được thiết lập, hoặc nằm trong khoảng dung sai chấp nhận được. Bản hướng dẫn công việc phải mô tả chi tiết quy trình cần thực hiện và cách sử dụng các số liệu kiểm tra và kiểm nghiệm để kiểm soát quy trình sản xuất.

7.3.4. Hồ sơ chất lượng và mẫu lưu

Nhà sản xuất cần lập ra và duy trì các quy trình nhận biết, thu thập, lập danh mục, lập hồ sơ, bảo quản, duy trì hồ sơ chất lượng để sẵn sàng có khi cần. Hồ sơ chất lượng cần được duy trì để minh chứng là sản phẩm đạt chất lượng quy định và hệ thống chất lượng hoạt động có hiệu quả. Những số liệu này bao gồm cả các hồ sơ chất lượng của các bên hợp đồng có liên quan.

Tất cả hồ sơ chất lượng phải rõ ràng và giúp nhận biết được sản phẩm có liên quan. Hồ sơ chất lượng phải được bảo quản và duy trì sao cho có thể truy cập được dễ dàng tại các cơ sở đảm bảo có môi trường phù hợp nhằm hạn chế tối đa các hư hỏng và đề phòng mất mát. Cần quy định và lập hồ sơ về thời gian lưu giữ hồ sơ chất lượng. Khi đã thống nhất theo hợp đồng, hồ sơ chất lượng phải luôn sẵn sàng trong một thời hạn thoả thuận để bên mua hoặc đại diện của bên mua thẩm định.

Phải có tất cả các hồ sơ phù hợp về việc kiểm tra và kiểm nghiệm để rà soát. Khi quy trình sản xuất được theo dõi liên tục, cần phải có chứng nhận về việc đó và phải có kết quả theo dõi.

Mẫu lưu của tá dược đã được phép xuất phải được lưu giữ đến 1 năm sau khi hết hạn hoặc sau ngày kiểm nghiệm lại, hoặc một năm sau khi phân phối hết lô tá dược đó. Cỡ mẫu phải gấp đôi lượng cần thiết để tiến hành kiểm nghiệm các chỉ tiêu khi cho phép xuất.

7.3.5. Nghiên cứu độ ổn định

Nhiều sản phẩm tá dược rất ổn định, và có thể không cần thử nghiệm rộng rãi để kiểm tra độ ổn định. Độ ổn định của một số tá dược có thể bị ảnh hưởng bởi những thay đổi không phát hiện được trong tiêu chuẩn của nguyên liệu ban đầu, hoặc những thay đổi khó thấy trong quy trình sản xuất. Các tá dược cũng có thể được vận chuyển trong nhiều dạng bao bì khác nhau, có thể ảnh hưởng tới độ ổn định của chúng (ví dụ: thùng, túi kim loại hoặc nhựa, chai nhựa hoặc thủy tinh, các bồn chứa lớn).

Một số tá dược có thể tương tự về cấu trúc hoá học với các tá dược khác, và một số lại là hỗn hợp hoặc được trộn với các tá dược khác. Những tá dược này có thể rất giống với tá dược khác trong cùng nhóm sản phẩm. Sự khác biệt đáng kể duy nhất có thể chỉ là rất nhỏ về định lượng một số thành phần giữa các sản phẩm. Đối với những tá dược này, việc áp dụng “sản phẩm mẫu” trong đánh giá độ ổn định là phù hợp. Nghiên cứu độ ổn định của loại sản phẩm này bao gồm việc lựa chọn một số “sản phẩm mẫu” với độ ổn định được cho là có thể tiêu biểu cho cả nhóm sản phẩm đem đánh giá. Việc lựa chọn này phải dựa trên cơ sở khoa học. Các số liệu từ các nghiên cứu độ ổn định của các “sản phẩm mẫu” có thể được sử dụng để xác định độ ổn định trên lý thuyết của các sản phẩm tương tự.

Chương trình thử nghiệm độ ổn định đầy đủ, khi cần, thường có các đặc điểm và phải tính đến các số liệu có tính lịch sử sau:

+ Chương trình phải được xây dựng bằng văn bản và các nghiên cứu đang tiến hành phải được rà soát lại ít nhất là hàng năm.

+ Chương trình phải định kỳ đưa một mẫu từ ít nhất một lô tương phẩm vào nghiên cứu.

+ Các mẫu nghiên cứu độ ổn định phải được lưu trong bao bì tương đương với bao bì thương phẩm trực tiếp. Không cần phải mô phỏng tất cả các dạng bao gói, trừ khi trên lý thuyết có lý do chỉ ra rằng độ ổn định có thể chịu ảnh hưởng của loại bao bì.

- + Mẫu phải được lưu trong điều kiện tương tự như điều kiện khuyến nghị cho tá dược thương phẩm.
- + Có thể lưu thêm mẫu dưới điều kiện khác nghiệt (ví dụ: tăng nhiệt độ, ánh sáng, độ ẩm hoặc làm lạnh) nếu có lý do để cho rằng sẽ gặp phải những điều kiện đó trong thực tế phân phối và bảo quản.
- + Cần sử dụng phương pháp thử nghiệm chứng minh độ ổn định.
- + Khi độ ổn định của tá dược là vấn đề quan trọng nếu được sử dụng cho sản xuất dược phẩm, có thể phải thực hiện kiểm nghiệm bổ sung theo định kỳ đối với tá dược cụ thể, hoặc với “sản phẩm mẫu” để đảm bảo rằng độ ổn định dự đoán sẽ không có thay đổi lớn trong các lô sau đó. Tần suất thử nghiệm được xác định bằng việc độ ổn định của tá dược bị ảnh hưởng thế nào khi sử dụng.

7.3.6. Ngày hết hạn/ngày kiểm nghiệm lại

Thực hiện một chương trình nghiên cứu độ ổn định không nhất thiết đồng nghĩa với việc phải áp dụng ngày hết hạn. Khi nghiên cứu độ ổn định cho thấy một tuổi thọ hạn chế, thì trên nhãn phải nêu ngày hết hạn hoặc nêu ngày cần thử nghiệm lại với khoảng thời gian phù hợp để đảm bảo chất lượng của tá dược vào thời điểm sử dụng.

Nếu cần điều kiện bảo quản đặc biệt (bảo quản tránh ánh sáng, nhiệt), thì nêu yêu cầu đó trên nhãn.

7.3.7. Hiệu chuẩn thiết bị thử nghiệm và đo lường

Tất cả các thiết bị đo lường và thử nghiệm được xác định là một phần trong hệ thống chất lượng, phải được hiệu chuẩn và bảo dưỡng thích hợp. Các thiết bị này bao gồm tất cả các dụng cụ sử dụng trong quá trình sản xuất được xác định là các thiết bị chất lượng quan trọng, cũng như thiết bị kiểm nghiệm dùng trong phòng thí nghiệm. Chương trình kiểm soát phải bao gồm việc chuẩn hoá hoặc hiệu chuẩn thuốc thử, dụng cụ, thiết bị, máy đo, và các thiết bị ghi số liệu theo định kỳ phù hợp, theo đúng chương trình được xác lập bằng văn bản trong đó có các chỉ dẫn, lịch trình, giới hạn độ chính xác và độ đúng, và các biện pháp khắc phục trong trường hợp không đạt giới hạn về độ chính xác/độ đúng. Thuốc thử, dụng cụ, thiết bị, máy đo và các thiết bị ghi số liệu không đạt các tiêu chuẩn đã định sẽ không được sử dụng. Hệ thống máy tính dùng để xác minh là sản phẩm đạt tiêu chuẩn phải được kiểm tra để đảm bảo chúng hoạt động đạt yêu cầu trong phòng thí nghiệm.



Phần 3

THỰC HÀNH TỐT SẢN XUẤT CÁC DƯỢC PHẨM CHUYÊN BIỆT



Chương 1

CÁC DƯỢC PHẨM VÔ TRÙNG

MỤC TIÊU HỌC TẬP

1. Trình bày được những yêu cầu chung của kiểm tra chất lượng của sản xuất các sản phẩm vô trùng.
2. Trình bày được những nguyên tắc vệ sinh của sản xuất các sản phẩm vô trùng
3. Phân loại được các cấp độ sạch.
4. Nêu được các yêu cầu của sản xuất các sản phẩm vô trùng.
5. Trình bày được các phương pháp tiệt khuẩn.
6. Trình bày được các yêu cầu về nhân sự, nhà xưởng, thiết bị máy móc của sản xuất các sản phẩm vô trùng.

NỘI DUNG

1. NHỮNG NHẬN XÉT CHUNG

Quá trình sản xuất các sản phẩm vô trùng cần được tiến hành trong khu vực sạch, mà người và / hoặc thiết bị máy móc, và nguyên liệu ra vào khu vực đó phải đi qua các chốt gió (airlock). Khu vực sạch phải được duy trì ở một tiêu chuẩn thích hợp về độ sạch, và được cung cấp không khí đã được lọc qua màng lọc có hiệu năng lọc đạt yêu cầu.

Các thao tác khác nhau trong chuẩn bị nguyên vật liệu (như chuẩn bị bao bì, nút), pha chế, đóng lọ và tiệt trùng phải được tiến hành ở các phòng riêng biệt nằm trong khu vực sạch. Những khu vực sạch này được phân loại thành 4 cấp độ.

Trong tài liệu này, các hoạt động sản xuất được chia thành 2 loại: các sản phẩm được tiệt trùng ở công đoạn cuối cùng, và các sản phẩm được sản xuất trong điều kiện vô trùng ở một vài hoặc tất cả các công đoạn sản xuất.

2. KIỂM TRA CHẤT LƯỢNG

Các mẫu được lấy để thử độ vô trùng phải có tính đại diện cho toàn bộ lô sản xuất, nhưng cũng phải bao gồm các mẫu được lấy tại những phần có nguy cơ bị nhiễm cao nhất của lô sản xuất, ví dụ:

+ Đối với các sản phẩm được đóng gói vô trùng, mẫu thử phải bao gồm những mẫu được đóng gói ở giai đoạn đầu, và giai đoạn cuối của lô sản xuất cũng như sau khi có sự gián đoạn đáng kể của việc sản xuất.

+ Đối với các sản phẩm đã được tiệt trùng bằng nhiệt trong bao bì cuối cùng, phải xem xét việc lấy mẫu ở những vị trí có khả năng có nhiệt độ thấp nhất của buồng hấp.

Độ vô trùng của thành phẩm được đảm bảo bằng việc thẩm định các chu kỳ tiệt trùng đối với sản phẩm tiệt trùng ở công đoạn cuối cùng, và bằng “media-fills” (phương pháp thẩm định một quy trình

sản xuất vô trùng bằng cách sử dụng môi trường nuôi cấy vi sinh vô trùng thay cho sản phẩm) đối với các sản phẩm được sản xuất vô trùng. Hồ sơ lô sản xuất - và hồ sơ về chất lượng môi trường (đối với trường hợp pha chế vô trùng) - cần phải được xem xét đánh giá cùng với việc xem xét kết quả của phép thử độ vô trùng. Quy trình thử nghiệm độ vô trùng phải được thẩm định đối với từng sản phẩm cụ thể. Việc thẩm định và thực hiện thử nghiệm vô trùng phải tuân theo các phương pháp của Dược điển.

Đối với các sản phẩm thuốc tiêm, nước dùng để tiêm, các sản phẩm trung gian và thành phẩm phải được theo dõi về nội độc tố bằng cách sử dụng các phương pháp có trong Dược điển, các phương pháp này đã được thẩm định đối với mỗi loại sản phẩm. Đối với dung dịch tiêm truyền dung tích lớn, bên cạnh các phép thử được yêu cầu trong tiêu chuẩn chất lượng của thành phẩm phải luôn theo dõi chất lượng nước và các sản phẩm trung gian như trên. Khi mẫu thử không đạt, phải tiến hành điều tra, xác định nguyên nhân không đạt và nếu cần thiết phải đưa ra các biện pháp khắc phục.

3. VỆ SINH

Việc làm vệ sinh trong khu vực sạch là đặc biệt quan trọng. Khu vực sạch phải được vệ sinh thường xuyên và kỹ lưỡng theo một chương trình bằng văn bản đã được duyệt. Việc theo dõi phải được tiến hành đều đặn nhằm phát hiện sự xuất hiện các chủng vi sinh vật đề kháng. Không nên dùng đèn tử ngoại để thay thế cho việc khử trùng bằng hoá chất, vì phương pháp này có hiệu quả diệt trùng kém.

Chất khử trùng và chất tẩy rửa phải được kiểm tra về độ nhiễm khuẩn; các dung dịch pha loãng phải được bảo quản trong bao bì sạch và chỉ được lưu trữ trong một khoảng thời gian xác định trừ khi đã được tiệt trùng. Các chất khử trùng và chất tẩy rửa dùng trong các khu vực sạch cấp độ A và B phải được tiệt trùng trước khi sử dụng.

Trong quá trình thao tác, phải tiến hành theo dõi để kiểm soát mức độ sạch về mặt vi sinh của các cấp độ sạch khác nhau trong khu vực sạch. Tại các khu vực đang tiến hành thao tác vô trùng, phải tiến hành giám sát thường xuyên bằng cách sử dụng các phương pháp như đặt đĩa thạch, lấy mẫu không khí, và lấy mẫu bề mặt (ví dụ: phương pháp dùng gòn và đĩa thạch tiếp xúc). Phương pháp lấy mẫu trong quá trình thao tác không được gây ô nhiễm cho các khu vực. Các kết quả kiểm tra phải được xem xét khi đánh giá hồ sơ lô để cho phép xuất xưởng thành phẩm. Các bề mặt và nhân viên đều phải được theo dõi sau các thao tác quan trọng.

Phải xây dựng các giới hạn cảnh báo và giới hạn hành động cho việc phát hiện mức độ ô nhiễm vi sinh và theo dõi xu hướng chất lượng của không khí trong khu vực sản xuất. Các giới hạn (được biểu thị bằng số khuẩn lạc) sử dụng trong việc theo dõi mức độ nhiễm khuẩn tại khu vực sạch trong quá trình thao tác được nêu trong bảng 1.1. Phương pháp lấy mẫu và các giá trị bằng số trình bày trong bảng chỉ có giá trị thông tin, không được coi là tiêu chuẩn bắt buộc.

Bảng 1.1. Giới hạn mức độ ô nhiễm vi sinh vật

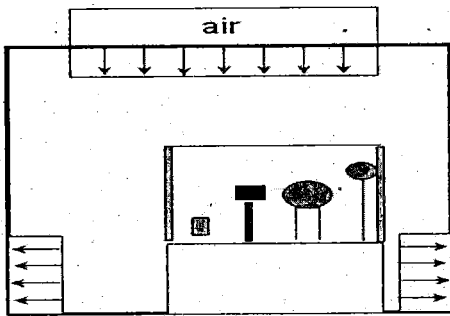
Cấp sạch ^b	Lấy mẫu không khí (CFU/m ³)	Đặt đĩa thạch đường kính 90mm (CFU/4h) ^c	Đĩa thạch tiếp xúc (đường kính 55mm)	In găng tay (5 ngón tay) (CFU)
A	< 3	< 3	< 3	< 3
B	10	5	5	5
C	100	50	25	-
D	200	100	50	-

- a Giá trị trung bình. Cấp sạch được định nghĩa trong mục 4.
- b. Phân loại 4 cấp độ theo số lượng tiểu phân được nêu trong bảng 1.2.
- c. Đặt riêng biệt từng đĩa thạch có thể trong thời gian ngắn hơn 4h.

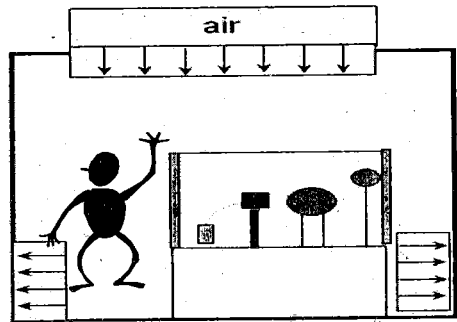
4. SẢN XUẤT CÁC CHẾ PHẨM VÔ TRÙNG

Khu vực sạch để sản xuất sản phẩm vô trùng được phân loại theo các yêu cầu đặc trưng về môi trường. Mỗi thao tác sản xuất đòi hỏi một mức độ sạch thích hợp nhằm hạn chế tối đa nguy cơ nhiễm tiểu phân hoặc nhiễm vi sinh vật vào sản phẩm hoặc nguyên liệu đang được chế biến.

Để đáp ứng các điều kiện trong “trạng thái hoạt động”, những khu vực sạch này phải được thiết kế sao cho không khí đạt được mức độ sạch nhất định ở “trạng thái nghỉ”. “Trạng thái nghỉ” là điều kiện khi nhà xưởng đã hoàn thành việc xây dựng, lắp đặt, các thiết bị sản xuất đã được lắp đặt và đang hoạt động, nhưng không có mặt nhân viên vận hành. “Trạng thái hoạt động” là điều kiện khi máy móc đang được vận hành theo phương thức hoạt động xác định và với sự có mặt của một số lượng nhân viên xác định.



Hình 1.1. Trạng thái nghỉ

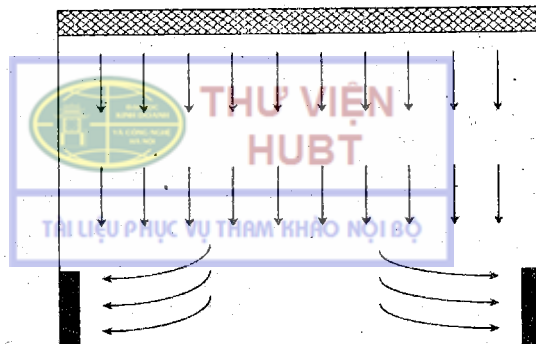
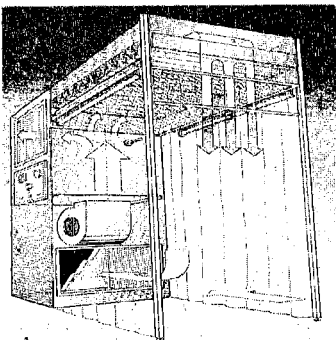


Hình 1.2. Trạng thái hoạt động

Đối với việc sản xuất các chế phẩm vô trùng, có 4 cấp độ được phân biệt như sau:

+ Cấp độ A:

Khu vực cục bộ cho các thao tác có nguy cơ cao, như đóng lọ và làm kín vô trùng. Thông thường, những điều kiện này được tạo ra bởi các lamina. Các lamina phải cung cấp không khí đồng nhất với tốc độ khoảng $0,45\text{m/s} \pm 20\%$ (giá trị hướng dẫn) tại vị trí làm việc.



Hình 1.3. LAF (Laminar Air Flow)

Cấp độ B:

Trong pha chế và đóng lọ vô trùng, cấp độ này là môi trường phụ cận cho khu vực có cấp độ A.

Cấp độ C và D:

Khu vực sạch để thực hiện các công đoạn ít quan trọng hơn trong quá trình sản xuất sản phẩm vô trùng.

Phân loại mức độ nhiễm tiểu phân trong không khí thành 4 cấp độ sạch được trình bày trong Bảng 1.2.

**Bảng 1.2. Phân loại mức độ số lượng tiểu phân trong không khí
khu vực sản xuất thuốc vô trùng**

Cấp độ sạch	Trạng thái nghỉ Số lượng tối đa các tiểu phân cho phép/m ³		Trạng thái hoạt động Số lượng tối đa các tiểu phân cho phép/m ³	
	0,5 - 5 μm	> 5 μm	0,5 - 5 μm	> 5 μm
A	3.500	0	3.500	0
B	3.500	0	3.500	2.000
C	350.000	2.000	350.000	20.000
D	3.500.000	20.000	<i>Không quy định</i>	<i>Không quy định</i>

Để có được không khí có chất lượng đáp ứng yêu cầu, phải sử dụng các phương pháp được qui định bởi các cơ quan quản lý quốc gia. Cần ghi nhớ là:

- Để đạt được không khí sạch cấp độ B, C và D, số lần trao đổi không khí cần phù hợp với kích thước phòng, với thiết bị và số nhân viên có mặt tại đó. Thông thường, đối với các phòng có dòng không khí ổn định và có lọc HEPA (High Efficiency Particulate Air Filter) thích hợp, số lần trao đổi không khí ít nhất phải là 20 lần/giờ.



Hình 1.4. Màn lọc HEPA

Ở đây không nêu lên những thông tin chi tiết về phương pháp xác định độ sạch về mặt vi sinh vật và tiểu phân của không khí, bề mặt, v.v. Cần tham khảo các tài liệu hướng dẫn khác đã được công bố trong các dược điển Châu Âu, Nhật Bản và Hoa Kỳ, hoặc các tài liệu được Ủy ban tiêu chuẩn hoá của Cộng đồng Châu Âu, hoặc bởi Tổ chức tiêu chuẩn hoá quốc tế (ISO) ban hành.

Các hệ thống phân loại mức độ nhiễm tiểu phân khác nhau trong không khí đối với khu vực sạch được trình bày trong Bảng 1.3.

Bảng 1.3. So sánh các hệ thống phân loại mức độ tiểu phân trong không khí đối với khu vực sạch.

WHO	Hoa Kỳ (209E)	Hoa Kỳ (Thông lệ)	ISO/TC (209)	EEC (GMP)
A	M 3.5	100	ISO 5	A
B	M 3.5	100	ISO 5	B
C	M 5.5	10.000	ISO 5	C
D	M 6.5	100.000	ISO 5	D

Các yêu cầu về tiểu phân nêu trong bảng 1.2 đối với “trạng thái nghỉ” phải đạt được khi không có mặt nhân viên vận hành sau một thời gian làm sạch ngắn khoảng 15 - 20 phút sau khi kết thúc thao tác sản xuất (giá trị này mang tính hướng dẫn). Các yêu cầu về tiểu phân nêu trong bảng 2 đối với khu vực sạch cấp độ A trong “trạng thái hoạt động” cần được duy trì tại khu vực chứa sản phẩm bất cứ khi nào sản phẩm hoặc bao bì chứa sản phẩm để mở tiếp xúc trực tiếp với môi trường. Có thể chấp nhận được là không phải lúc nào cũng có thể chứng minh việc đạt yêu cầu về tiểu phân tại vị trí đóng lọ khi quá trình đóng lọ đang được thực hiện, do sự tạo ra các tiểu phân hoặc hạt nhỏ từ bản thân sản phẩm.

Trong quá trình thao tác, các khu vực sạch khác nhau phải được theo dõi để kiểm soát mức độ sạch về tiểu phân.

Phải đặt ra các giới hạn cảnh báo và giới hạn hành động thích hợp đối với các kết quả theo dõi tiểu phân và vi sinh vật. Nếu vượt quá các giới hạn này, cần có các biện pháp khắc phục như đã mô tả trong qui trình thao tác.

Nhà sản xuất cần lựa chọn các cấp độ sạch căn cứ vào bản chất của các qui trình sản xuất được thực hiện và dựa trên cơ sở thẩm định (ví dụ: sterile media fills).

Việc xác định điều kiện môi trường thích hợp cho khu vực sản xuất và giới hạn thời gian phải dựa trên các kết quả thu được về mức độ nhiễm vi sinh vật.

Các sản phẩm tiệt trùng ở công đoạn cuối

Các thành phần và phần lớn các sản phẩm phải được pha chế trong điều kiện ít nhất là cấp độ sạch D nhằm giảm thiểu số lượng vi sinh vật và tiểu phân, để thích hợp cho việc lọc và tiệt trùng. Khi sản phẩm có nguy cơ bất thường về nhiễm vi sinh vật, (ví dụ: do sản phẩm có đặc tính tạo thuận lợi cho sự phát triển của vi sinh vật, hoặc sản phẩm được giữ trong một thời gian dài trước khi tiệt trùng, hoặc không được chế biến trong các bình kín), sản phẩm thường phải được pha chế trong môi trường sạch cấp độ C.

Quá trình đóng lọ những sản phẩm được tiệt trùng ở công đoạn cuối thường phải được thực hiện ở môi trường sạch cấp độ C trở lên.

Khi sản phẩm có nguy cơ bất thường về ô nhiễm từ môi trường (vì quá trình đóng lọ chậm hoặc bao bì có miệng rộng, hoặc cần thiết phải để hở trong vài giây trước khi đóng nút), quá trình đóng lọ phải được thực hiện trong môi trường sạch cấp độ A với môi trường xung quanh phải là cấp độ C trở lên.

Quá trình pha chế và đóng lọ thuốc mỡ, kem, hỗn dịch và nhũ dịch thường phải được tiến hành ở môi trường sạch cấp độ C trước khi sản phẩm được tiệt trùng ở công đoạn cuối cùng.

a. Pha chế vô trùng

Các thành phần bao bì sau khi rửa phải được xử lý ở môi trường sạch cấp độ D trở lên. Quá trình xử lý nguyên liệu ban đầu vô trùng và các thành phần khác phải được tiến hành trong môi trường sạch cấp độ A với môi trường xung quanh là cấp độ B, trừ khi sau đó các thành phần này sẽ được tiệt trùng hoặc được lọc qua màng lọc có khả năng giữ lại vi sinh vật.

Việc pha chế các dung dịch cần lọc tiệt trùng trong quá trình sản xuất, phải được tiến hành trong môi trường sạch cấp độ C. Nếu không được lọc tiệt trùng, quá trình pha chế nguyên liệu và sản phẩm phải được tiến hành trong môi trường sạch cấp độ A, với môi trường xung quanh là cấp độ B.

Quá trình xử lý và đóng lọ các sản phẩm được pha chế vô trùng, cũng như việc xử lý các thiết bị vô trùng để hở phải được tiến hành trong môi trường sạch cấp độ A với môi trường xung quanh là cấp độ B.

Trước khi quá trình đóng nút hoàn thành, việc di chuyển các sản phẩm còn để hở, như trong chế biến bột đông khô, phải được tiến hành trong môi trường sạch cấp độ A với môi trường xung quanh là cấp độ B hoặc trong các khay hàn kín trong môi trường sạch cấp độ B.

Quá trình pha chế và đóng lọ các thuốc mỡ, kem, hỗn dịch và nhũ dịch vô trùng phải được tiến hành trong môi trường sạch cấp độ A với môi trường xung quanh là cấp độ B khi sản phẩm còn để hở và được lọc sau đó.

b. Chế biến

Cần thận trọng để giảm đến mức tối thiểu việc gây nhiễm cho sản phẩm trong tất cả các công đoạn sản xuất, kể cả các công đoạn trước khi tiệt trùng.

Không được sản xuất hoặc đóng lọ các chế phẩm có chứa vi sinh vật sống trong cùng khu vực dùng để chế biến các dược phẩm khác; tuy nhiên, vaccin có chứa vi khuẩn chết hoặc dịch chiết vi khuẩn có thể được đóng lọ trong cùng nhà xưởng với các sản phẩm vô trùng khác, sau khi đã thực hiện các quy trình bất hoạt và qui trình vệ sinh đã được thẩm định.

Việc thẩm định quy trình sản xuất vô trùng phải bao gồm cả việc mô phỏng quy trình sản xuất bằng cách sử dụng môi trường dinh dưỡng. Dạng của môi trường dinh dưỡng thường phải tương tự với dạng bào chế của sản phẩm. Các thực nghiệm mô phỏng quy trình phải càng giống càng tốt so với quy trình sản xuất vô trùng thường quy và phải bao gồm tất cả các công đoạn sản xuất quan trọng. Cần phải cân nhắc việc mô phỏng các điều kiện xấu nhất có thể xảy ra. Các thực nghiệm mô phỏng quy trình phải được lặp lại ở những khoảng thời gian xác định, và sau bất kỳ một thay đổi đáng kể nào về thiết bị máy móc và qui trình. Phải sử dụng đủ số lượng các bao bì cho đóng gói môi trường để đảm bảo các đánh giá là có giá trị. Đối với các lô nhỏ, số lượng bao bì để đóng gói môi trường phải tối thiểu bằng kích cỡ của lô sản phẩm.

Phải chú ý đảm bảo rằng bất cứ hoạt động thẩm định nào cũng không được ảnh hưởng bất lợi đến quá trình sản xuất.

Nguồn nước, thiết bị xử lý nước và nước đã xử lý phải được theo dõi thường xuyên về mặt ô nhiễm chất hoá học, vi sinh và nội độc tố để đảm bảo nước đáp ứng tiêu chuẩn chất lượng phù hợp với mục đích sử dụng. Phải lưu hồ sơ các kết quả theo dõi và các biện pháp khắc phục đã được thực hiện.

- Cần hạn chế đến mức tối đa các hoạt động trong khu vực sạch, đặc biệt khi đang thực hiện các thao tác vô trùng, và việc di chuyển của nhân viên vận hành phải được kiểm tra và theo một nguyên tắc nhất định để tránh việc thải ra quá mức các tiểu phân và các sinh vật do thao tác quá mạnh. Nhiệt độ và độ ẩm tại khu vực sạch không nên quá cao sẽ gây khó chịu cho nhân viên do tính chất của trang phục bảo hộ.

Phải giảm đến mức tối thiểu sự hiện diện của các bào bì và nguyên liệu có thể tạo ra sợi trong khu vực sạch và phải hoàn toàn tránh các thành phần này khi các thao tác vô trùng đang được thực hiện.

Sau khi đã được làm vệ sinh, các thành phần, bao bì chứa bán thành phẩm, và thiết bị phải được xử lý sao cho tránh được sự tái nhiễm. Cần xác định rõ công đoạn xử lý các thành phần, bao bì chứa bán thành phẩm và thiết bị đó.

Khoảng thời gian giữa giai đoạn rửa, sấy khô và tiệt trùng các thành phần, bao bì chứa bán thành phẩm và thiết bị, cũng như thời gian giữa việc tiệt trùng và sử dụng chúng phải càng ngắn càng tốt và theo một giới hạn thời gian thích hợp với các điều kiện bảo quản đã được thẩm định.

Khoảng thời gian giữa thời điểm bắt đầu pha chế dung dịch và thời điểm tiệt trùng hoặc lọc qua màng lọc giữ vi khuẩn phải càng ngắn càng tốt. Phải qui định khoảng thời gian tối đa cho phép đối với từng sản phẩm, có tính đến thành phần của thuốc và phương pháp bảo quản được qui định.

Bất kỳ một chất khí nào được sử dụng để sục vào dung dịch hoặc để bảo quản sản phẩm đều phải được lọc qua lọc tiệt trùng.

Phải theo dõi mức độ nhiễm vi sinh vật của sản phẩm trước khi tiệt trùng.

Phải có giới hạn về mức độ tạp nhiễm của sản phẩm ngay trước khi tiệt trùng, vì giới hạn này có liên quan đến hiệu quả của phương pháp tiệt trùng và nguy cơ nhiễm chí nhiệt tố. Tất cả các dung dịch, đặc biệt là dung dịch tiêm truyền có dung tích lớn, phải được lọc qua màng lọc giữ lại vi sinh vật, nếu có thể thì ngay trước khi đóng lọ. Khi các dung dịch có dung môi là nước được bảo quản trong các bình kín, van cân bằng áp suất phải được bảo vệ, thí dụ bằng màng lọc vi sinh vật không thân nước.

Các thành phần, bao bì chứa bán thành phẩm, thiết bị và bất kỳ các vật dụng cần thiết nào khác trong khu vực sạch, nơi các thao tác vô trùng đang được thực hiện, đều phải được tiệt trùng và nếu có thể, phải được đưa vào khu vực sạch qua thiết bị tiệt trùng hai cửa gắn trong tường. Trong một số trường hợp, có thể chấp nhận các cách thức khác để ngăn ngừa việc đưa các tạp nhiễm vào khu vực này (ví dụ : bọc 3 lớp).

Cần phải thẩm định hiệu quả của bất kỳ một qui trình sản xuất mới nào và việc thẩm định phải được lặp lại theo định kỳ hoặc khi có bất kỳ sự thay đổi đáng kể nào về qui trình sản xuất hoặc máy móc thiết bị.

5. TIỆT TRÙNG

Đối với sản phẩm vô trùng, tốt nhất nên tiệt trùng sản phẩm bằng nhiệt ở công đoạn cuối khi sản phẩm đã được đóng gói vào bao bì cuối cùng. Khi không thể tiến hành tiệt trùng ở công đoạn cuối bằng nhiệt do sự không bền vững của công thức, cần quyết định sử dụng một phương pháp thay thế để tiệt trùng ở công đoạn cuối cùng sau khi đã lọc và/hoặc chế biến vô trùng.

Có thể thực hiện quá trình tiệt trùng bằng cách sử dụng nhiệt ẩm hoặc nhiệt khô, bằng cách chiếu phóng xạ với bức xạ ion hoá (không dùng tia cực tím, trừ khi phương pháp này đã được thẩm định kỹ lưỡng), bằng khí ethylen oxid, (hoặc các khí có tác dụng tiệt khuẩn thích hợp khác) hoặc bằng phương pháp lọc, tiếp theo là quá trình đóng lọ vô trùng vào bao bì cuối đã được tiệt trùng.

Mỗi phương pháp có các ưu điểm và nhược điểm riêng. Nếu thực tế có thể áp dụng được nên chọn phương pháp tiệt trùng bằng nhiệt.

Phải giảm đến mức tối thiểu sự nhiễm khuẩn của nguyên liệu ban đầu, và mức độ nhiễm vi sinh vật của nguyên liệu phải được kiểm tra trước khi tiệt trùng. Tiêu chuẩn chất lượng của nguyên liệu phải có các yêu cầu về vi sinh vật, nếu quá trình theo dõi cho thấy điều này là cần thiết.

Tất cả các quy trình tiệt trùng đều phải được thẩm định. Cần đặc biệt chú ý khi phương pháp tiệt trùng được sử dụng không theo được điển hoặc các tiêu chuẩn quốc gia hoặc khi được sử dụng để tiệt trùng chế phẩm không phải là dung dịch nước hoặc dung dịch dầu đơn giản.

Trước khi đưa vào sử dụng bất cứ quy trình tiệt trùng nào, cần chứng minh sự phù hợp của quy trình đối với sản phẩm, và tính hiệu quả của quy trình để đạt được các điều kiện tiệt trùng mong muốn tại tất cả các vị trí trong buồng hấp, sử dụng các phép đo vật lý hoặc chỉ thị sinh học, nếu thích hợp. Hiệu lực của phương pháp phải được đánh giá lại theo một lịch cụ thể, ít nhất là hàng năm, và bất cứ khi nào có những thay đổi đáng kể về máy móc thiết bị. Kết quả của việc đánh giá phải được lưu hồ sơ.

Để quá trình tiệt trùng có hiệu quả, toàn bộ các nguyên vật liệu phải được xử lý theo yêu cầu; và để đảm bảo được điều này, phương pháp xử lý phải được xây dựng thích hợp.

Các chỉ thị sinh học chỉ nên được xem là phương pháp bổ sung để theo dõi quá trình tiệt trùng. Chỉ thị sinh học phải được bảo quản và sử dụng theo hướng dẫn của nhà sản xuất, chất lượng của chúng phải được kiểm tra bằng các kiểm soát dương tính. Nếu chỉ thị sinh học được sử dụng, phải hết sức thận trọng để tránh sự nhiễm khuẩn lây lan từ các chỉ thị này vào sản phẩm.

Cần có các biện pháp rõ ràng để phân biệt các sản phẩm chưa được tiệt trùng với các sản phẩm đã được tiệt trùng. Mỗi thùng, khay, hoặc đồ đựng sản phẩm, hoặc thành phần của sản phẩm, phải được dán nhãn rõ ràng với tên, số lô, và các dấu hiệu chỉ ra đã tiệt trùng hay chưa tiệt trùng. Các chỉ thị như băng nổi hấp (autoclave tape) có thể được sử dụng khi thích hợp để chỉ ra lô sản phẩm (hoặc mẻ) đã trải qua giai đoạn tiệt trùng hay chưa, tuy nhiên các chỉ thị này không đưa ra được bằng chứng đáng tin cậy rằng lô sản phẩm, thực tế đã vô trùng.

Phải có hồ sơ ghi chép cho mỗi lần tiệt trùng. Hồ sơ này phải được thông qua khi thực hiện quy trình xem xét cho xuất xưởng lô sản phẩm.

6. TIỆT TRÙNG Ở CÔNG ĐOẠN CUỐI CÙNG

6.1. Tiệt trùng bằng nhiệt

+ Mỗi chu kỳ tiệt trùng bằng nhiệt phải được ghi chép bằng các phương tiện có độ đúng và độ chính xác thích hợp, thí dụ trên biểu đồ thời gian/nhiệt độ với thang chia có độ rộng thích hợp. Nhiệt độ phải được ghi lại bằng đầu dò nhiệt ở vị trí có nhiệt độ thấp nhất của khối sản phẩm hoặc của thiết bị tiệt trùng, điểm này phải được xác định trong khi thẩm định quy trình tiệt trùng. Nhiệt độ phải được so sánh với một đầu dò nhiệt thứ hai được đặt tại cùng một vị trí. Biểu đồ, hoặc bản phôtô của biểu đồ phải là một phần của hồ sơ lô sản phẩm. Các chỉ thị hoá học hoặc sinh học cũng có thể được sử dụng, nhưng không thay thế được cách kiểm tra vật lý.

+ Phải có một khoảng thời gian đủ dài để toàn bộ khối sản phẩm trong thiết bị tiệt trùng đạt tới nhiệt độ yêu cầu trước khi thời gian tiệt trùng bắt đầu được tính. Khoảng thời gian này phải được xác định cho mỗi loại sản phẩm cần tiệt trùng.

+ Sau mỗi pha có nhiệt độ cao của chu kỳ tiệt trùng bằng nhiệt, cần thận trọng tránh việc sản phẩm đã được tiệt trùng bị tái nhiễm trong quá trình làm nguội. Bất kỳ dung dịch hoặc khí làm nguội nào có tiếp xúc với sản phẩm đều phải được tiệt trùng.

6.2. Tiệt trùng bằng nhiệt ẩm

+ Tiệt trùng bằng nhiệt ẩm (hấp trong nồi hấp) chỉ thích hợp cho các vật liệu chịu được ẩm và các dung dịch sử dụng dung môi là nước. Cả nhiệt độ và áp suất đều được sử dụng để theo dõi quá trình tiệt trùng. Thiết bị ghi nhiệt độ thường phải độc lập với dụng cụ kiểm tra cân có chỉ thị nhiệt độ độc lập, và nhiệt độ đọc từ chỉ thị này phải được thường xuyên đối chiếu với thiết bị ghi biểu đồ trong suốt thời gian tiệt trùng. Đối với các thiết bị tiệt trùng có một ống thoát nước ở đáy của buồng tiệt trùng, cũng cần thiết phải ghi lại nhiệt độ ở vị trí này trong suốt thời gian tiệt trùng. Phải tiến hành phép thử độ kín của buồng tiệt trùng một cách thường xuyên, nếu pha chân không là một phần của chu kỳ tiệt trùng.

+ Ngoại trừ các sản phẩm được đóng vào chai, lọ hàn kín, các vật phẩm cần tiệt trùng phải được bao gói trong một loại vật liệu cho phép không khí thoát ra và hơi nước thấm vào nhưng ngăn ngừa được sự tái nhiễm sau khi tiệt trùng. Tất cả các phần của khối sản phẩm phải tiếp xúc với nước hoặc hơi nước bão hoà ở nhiệt độ yêu cầu trong một khoảng thời gian quy định.

+ Cần cẩn thận để đảm bảo rằng hơi nước được sử dụng để tiệt trùng có chất lượng thích hợp và không chứa các chất phụ gia ở mức có thể gây ô nhiễm cho sản phẩm hoặc thiết bị.

6.3. Tiệt trùng bằng nhiệt khô

Tiệt trùng bằng nhiệt khô thích hợp đối với các sản phẩm lỏng không phải là nước, hoặc sản phẩm bột khô. Quy trình tiệt trùng được sử dụng phải đảm bảo sự lưu chuyển của không khí trong buồng tiệt trùng và áp suất dương được duy trì để ngăn không khí không vô trùng đi vào. Không khí nếu được cung cấp, cần được lọc qua màng lọc giữ lại vi khuẩn (ví dụ: màng lọc HEPA). Nếu dự định sử dụng phương pháp tiệt trùng bằng nhiệt khô để loại bỏ các chỉ thị sinh học thì khi thẩm định quy trình phải thực hiện thêm các thử nghiệm thách thức có sử dụng nội độc tố.

6.4. Tiệt trùng bằng bức xạ

+ Tiệt trùng bằng bức xạ được sử dụng chủ yếu để tiệt trùng các sản phẩm, nguyên liệu nhạy cảm với nhiệt. Nhiều dược phẩm và một số vật liệu bao bì nhạy cảm với bức xạ, do đó, phương pháp này chỉ được phép sử dụng khi thực nghiệm đã khẳng định là bức xạ không có tác động phá hủy sản phẩm. Bức xạ tia cực tím không được chấp nhận để tiệt trùng ở công đoạn cuối cùng.

+ Nếu quá trình tiệt trùng bằng bức xạ được tiến hành bởi nhà hợp đồng bên ngoài, nhà sản xuất phải bảo đảm các yêu cầu ở Phần I, Chương 6 được đáp ứng và qui trình tiệt trùng đã được thẩm định. Phải qui định rõ trách nhiệm của người điều khiển phân xưởng bức xạ, ví dụ: sử dụng đúng liều lượng.

+ Trong quá trình tiệt trùng, phải đo liều bức xạ. Để làm được điều này, thiết bị đo bức xạ phải độc lập đối với tỷ lệ liều bức xạ và phải cung cấp những phép đo định lượng liều bức xạ được tiếp nhận bởi sản phẩm. Thiết bị đo bức xạ phải được đưa vào trong buồng tiệt trùng với số lượng đủ, và đặt gần nhau để đảm bảo rằng luôn luôn có một thiết bị đo bức xạ trong buồng tiệt trùng. Nếu sử dụng thiết bị đo bức xạ bằng nhựa chỉ được sử dụng trong một thời gian giới hạn trước khi cần hiệu chuẩn lại. Độ hấp thụ bằng thiết bị đo bức xạ phải được đọc ngay sau khi được chiếu xạ. Các chỉ thị sinh học chỉ nên được sử dụng như một kiểm tra bổ sung. Các đĩa màu nhạy cảm với bức xạ được sử dụng để phân biệt giữa các bao bì đã được chiếu xạ và bao bì chưa chiếu xạ; chúng không phải là các chỉ thị cho thấy quá trình tiệt trùng đã thành công. Các thông tin thu được phải được đưa vào hồ sơ lô.

+ Quá trình thẩm định phải đảm bảo rằng đã xem xét đến ảnh hưởng của sự thay đổi về tỷ trọng của bao bì.

+ Quá trình xử lý phải tránh việc xác định nhầm giữa vật liệu đã được chiếu xạ và chưa chiếu xạ. Mỗi bao gói phải mang một chỉ thị nhạy cảm với bức xạ để cho thấy chúng đã được chiếu hay chưa.

+ Phải xác định rõ tổng liều bức xạ cần sử dụng trong một khoảng thời gian xác định trước.

6.5. Tiệt trùng bằng khí gas và xông hơi.

+ Phương pháp tiệt trùng này chỉ được sử dụng đối với các sản phẩm mà không có phương pháp thay thế nào thích hợp.

+ Các khí và chất xông khác nhau được sử dụng để tiệt trùng, ví dụ: ethylen oxid, hơi oxy già. Ethylen oxid chỉ được sử dụng khi không có phương pháp nào khác khả thi hơn. Trong khi thẩm định qui trình, cần phải chứng minh rằng, chất khí không làm hỏng sản phẩm, những điều kiện và thời gian cho phép để loại bỏ khí có thể làm giảm các khí cặn và sản phẩm phản ứng đến giới hạn chấp nhận được đối với loại sản phẩm và vật liệu được tiệt trùng. Những giới hạn này phải được đưa vào tiêu chuẩn chất lượng.

+ Sự tiếp xúc trực tiếp giữa khí và vi sinh vật là đặc biệt cần thiết; vì thế cần thận trọng tránh sự hiện diện của sinh vật bị bao kín trong các sản phẩm như các tinh thể hoặc protein khô. Tính chất và số lượng của bao bì đóng gói có thể ảnh hưởng đáng kể đến quá trình tiệt trùng.

+ Trước khi tiếp xúc với khí, vật liệu phải được để cân bằng về độ ẩm và nhiệt độ yêu cầu của quy trình. Yêu cầu này phải được cân đối với nhu cầu thu ngắn thời gian chờ trước khi tiệt trùng.

+ Mỗi chu kỳ tiệt trùng phải được theo dõi bằng chỉ thị sinh học thích hợp, bằng cách sử dụng một số lượng thích hợp các đĩa thử phân bố khắp buồng tiệt trùng. Những thông tin thu được phải được đưa vào hồ sơ lô.

+ Các chỉ thị sinh học phải được bảo quản và sử dụng theo hướng dẫn của nhà sản xuất, và hiệu năng của chúng phải được kiểm tra lại bằng các kiểm tra dương tính.

+ Đối với mỗi chu kỳ tiệt trùng, phải có hồ sơ ghi lại thời gian cần thiết để hoàn thành chu kỳ, áp suất, nhiệt độ, và độ ẩm trong buồng tiệt trùng trong suốt quá trình tiệt trùng và nồng độ của khí. áp suất và nhiệt độ phải được ghi thành biểu đồ trong suốt chu kỳ tiệt trùng. Các biểu đồ này phải kèm với hồ sơ lô.

+ Sau khi tiệt trùng, khối sản phẩm đã tiệt trùng phải được bảo quản trong điều kiện thông thoáng một cách có kiểm soát để nồng độ của khí cặn và các sản phẩm phản ứng giảm đến mức cho phép. Quá trình này phải được thẩm định.

6.6. Chế biến vô trùng và tiệt trùng bằng phương pháp lọc

+ Mục đích của việc pha chế vô trùng là để duy trì sự vô trùng của một sản phẩm được pha trộn từ các thành phần, mỗi thành phần này đã được tiệt trùng bởi một trong các phương pháp tiệt trùng ở trên.

+ Điều kiện tiến hành thao tác phải đảm bảo tránh được sự nhiễm vi sinh vật.

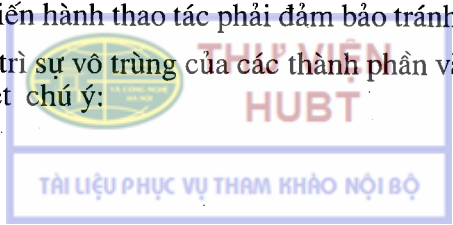
+ Nhằm duy trì sự vô trùng của các thành phần và của sản phẩm trong quá trình pha chế vô trùng, cần đặc biệt chú ý:

- Môi trường;

- Nhân viên;

- Các bề mặt quan trọng;

- Sự vô trùng của bao bì/nút và quá trình di chuyển;



- Thời gian lưu giữ tối đa của sản phẩm trước khi đóng lọ;
- Lọc vô trùng.

+ Một số dung dịch và chất lỏng không thể tiệt trùng được trong bao gói cuối cùng, có thể được lọc qua lọc vô trùng với kích thước lỗ lọc là 0,22 micromet (hoặc nhỏ hơn), hoặc bằng lọc tối thiểu có khả năng giữ lại vi sinh vật tương đương vào bao bì đã được tiệt trùng từ trước. Các loại lọc này có thể loại bỏ được vi khuẩn và nấm, nhưng không loại bỏ được tất cả các virus và mycoplasma. Cần xem xét việc phối hợp qui trình lọc với xử lý bằng nhiệt ở mức độ thích hợp.

+ Do nguy cơ tiềm ẩn của phương pháp lọc khi so sánh với các qui trình tiệt trùng khác, tốt nhất nên sử dụng lọc hai lớp hoặc lọc lần hai qua lọc có khả năng giữ lại vi khuẩn ngay trước khi đóng lọ. Lọc tiệt trùng ở công đoạn cuối cùng phải được tiến hành càng gần thời điểm đóng lọ càng tốt.

+ Cần làm giảm đến mức tối thiểu (thực tế là bằng không) tính chất nhả sợi của màng lọc. Trong bất cứ trường hợp nào cũng không được sử dụng màng lọc chứa amiăng.

+ Ngay sau khi sử dụng, phải kiểm tra tính toàn vẹn của màng lọc bằng phương pháp thích hợp như điểm sủi bọt, đồng khuếch tán hoặc đo chênh lệch áp suất (cũng có thể là có ích khi kiểm tra lọc theo cách này trước khi sử dụng). Thời gian cần thiết để lọc một thể tích đã biết của dung dịch bán thành phẩm và chênh lệch áp suất trước và sau màng lọc phải được xác định trong quá trình thẩm định qui trình, bất cứ sự sai lệch đáng kể nào so với các giá trị đó đều phải được ghi lại và điều tra nguyên nhân. Các kết quả kiểm tra phải được ghi lại vào hồ sơ lô. Sự nguyên vẹn của màng lọc khí và lọc không khí cần được khẳng định sau khi sử dụng. Sự toàn vẹn của các màng lọc khác phải được khẳng định sau các khoảng thời gian sử dụng thích hợp. Cần xem xét tăng cường theo dõi tính nguyên vẹn của màng lọc trong các quá trình sản xuất có liên quan đến các điều kiện khắc nghiệt như có sự lưu chuyển của dòng không khí có nhiệt độ cao.

+ Không sử dụng cùng một lọc trong thời gian kéo dài hơn 1 ngày làm việc trừ phi việc sử dụng như vậy đã được thẩm định.

+ Màng lọc không được làm hỏng sản phẩm do lấy đi hoạt chất hoặc do thải các chất lạ vào sản phẩm.

7. NHÂN SỰ

+ Chỉ một số lượng tối thiểu nhân viên được có mặt trong khu vực sạch; điều này đặc biệt quan trọng khi đang tiến hành các thao tác vô trùng. Nếu được, việc thanh tra, và kiểm soát phải được tiến hành từ bên ngoài các khu vực này.

+ Tất cả nhân viên (kể cả những người làm vệ sinh và bảo dưỡng máy móc) làm việc trong khu vực sạch phải được đào tạo ban đầu và thường xuyên về các qui định liên quan đến việc sản xuất đúng đắn các sản phẩm vô trùng, bao gồm cả tiêu chuẩn vệ sinh và các kiến thức cơ bản về vi sinh vật. Các nhân viên bên ngoài chưa được đào tạo như vậy (ví dụ: những nhân viên hợp đồng về xây dựng, bảo dưỡng) nếu cần phải vào các khu vực sạch, phải được hướng dẫn và giám sát một cách đặc biệt.

+ Các nhân viên vừa tham gia vào quá trình sản xuất các nguyên liệu có nguồn gốc động vật hoặc nuôi cấy các vi sinh vật khác với các nguyên liệu, vi sinh vật được sử dụng trong quá trình sản xuất hiện hành không được phép đi vào khu vực sản xuất sản phẩm vô trùng trừ khi đã trải qua quá trình loại nhiễm rất cẩn thận.

+ Các tiêu chuẩn cao về vệ sinh cá nhân và cấp độ sạch là thiết yếu, và các nhân viên tham gia quá trình sản xuất sản phẩm vô trùng phải được hướng dẫn để báo cáo về bất cứ điều kiện sức khỏe nào, có thể dẫn đến việc thải ra một số lượng hoặc chủng loại bất thường các chất gây nhiễm; phải định kỳ tiến hành kiểm tra sức khỏe để phát hiện các bệnh này. Các biện pháp đối với những người có thể đưa các vi sinh vật nguy hiểm vào sản phẩm phải do người có thẩm quyền quyết định.

+ Quần áo bên ngoài không được đưa vào khu vực sạch, các nhân viên đi vào khu vực thay trang phục phải mặc sẵn quần áo bảo hộ lao động theo quy định. Việc thay trang phục và tắm rửa phải theo một qui trình bằng văn bản nhằm hạn chế tối đa sự nhiễm của quần áo mặc trong khu vực sạch, hoặc việc mang các chất gây nhiễm vào khu vực sạch.

+ Không được mang đồng hồ đeo tay, đồ trang sức trong khu vực sạch, và các mỹ phẩm có thể tạo ra tiểu phân cũng không được sử dụng.

+ Trang phục và chất lượng trang phục phải phù hợp với quá trình sản xuất và cấp độ sạch của khu vực làm việc. Trang phục phải được mặc theo cách thức nhằm bảo vệ sản phẩm khỏi sự ô nhiễm. Đối với mỗi cấp độ sạch, trang phục được yêu cầu như sau:

- **Cấp độ D:** Tóc và, nếu thích hợp, râu, ria phải được che kín. Phải mặc quần áo bảo hộ và giày hoặc bao giày thích hợp. Phải có các biện pháp thích hợp để tránh bất kỳ sự gây nhiễm nào từ bên ngoài vào khu vực sạch.

- **Cấp độ C:** Tóc và, nếu thích hợp, râu, ria phải được che kín. Nhân viên phải mang trang phục liền hay quần áo rời, khít ở cổ tay và cổ áo cao, và giày hoặc bao giày thích hợp. Quần áo phải thực sự không thải ra các sợi hoặc tiểu phân.

- **Cấp độ A/B:** Mũ trùm đầu phải che kín toàn bộ tóc và nếu có thể cả râu và ria. Nhân viên phải mang trang phục liền hay quần áo rời, khít ở cổ tay và cổ áo cao. Mũ trùm đầu phải được lồng vào trong cổ áo. Phải mang khẩu trang để tránh thải, nhả ra các hạt. Phải mang găng tay bằng cao su hoặc nhựa thích hợp, không có bột, được tiệt trùng và ủng đã tiệt trùng hoặc sát khuẩn. Ống quần phải được lồng vào trong ủng và cổ tay áo lồng vào trong găng tay. Quần áo bảo hộ phải thực sự không được thải, nhả ra sợi hoặc tiểu phân và phải giữ lại các tiểu phân nhả ra từ cơ thể.



Hình 1.5. Nhân viên mang trang phục trong khu sản xuất

+ Quần áo mặc bên ngoài không được đưa vào phòng thay đồ dẫn tới khu vực sạch cấp độ B và C. Đối với tất cả các công nhân làm việc trong khu vực sạch cấp độ A/B, trang phục bảo hộ sạch, đã tiệt trùng hoặc được vệ sinh đầy đủ phải có sẵn trong mỗi buổi làm việc, hoặc ít nhất là một lần mỗi ngày nếu kết quả theo dõi cho phép điều đó. Găng tay phải được khử trùng thường xuyên trong quá trình thao tác. Găng tay và khẩu trang phải được thay đổi ít nhất là mỗi buổi làm việc. Có thể cần thiết phải sử dụng quần áo mặc một lần rồi bỏ.

+ Quần áo sử dụng trong khu vực sạch phải được giặt hoặc làm sạch sao cho quá trình này không đưa thêm vào quần áo các chất gây nhiễm có thể sẽ được rửa ra sau đó. Cần có các phương tiện giặt ủi riêng cho các quần áo loại này. Nếu sợi quần áo bị làm hỏng bởi quá trình giặt hoặc tiết trùng không thích hợp, có thể làm tăng nguy cơ thải ra các tiểu phân. Các thao tác giặt, tiết trùng phải theo đúng qui trình thao tác chuẩn.

8. NHÀ XƯỞNG

+ Nếu được nhà xưởng phải được thiết kế tránh sự ra vào không cần thiết của người giám sát hoặc nhân viên kiểm tra chất lượng. Khu vực sạch cấp độ B phải được thiết kế sao cho tất cả các thao tác có thể được quan sát từ bên ngoài.

+ Trong khu vực sạch, các bề mặt tiếp xúc đều phải trơn, nhẵn, không thấm và không bị rạn nứt nhằm giảm tối đa sự nhả hay tích tụ bụi bặm hoặc vi sinh vật, và cho phép sử dụng lặp đi lặp lại các chất tẩy rửa và sát trùng.

+ Để giảm sự tích tụ bụi bặm và để dễ vệ sinh, không được có các hốc không làm vệ sinh được và giảm tối đa các gờ, giá, tủ, trang thiết bị. Cửa phải được thiết kế cẩn thận để tránh có các khe kẽ không vệ sinh được, vì lý do này, không nên sử dụng cửa trượt.

+ Các khe hở của trần nhà phải được hàn kín để tránh sự nhiễm bẩn từ khoảng không phía trên.

+ Các đường ống và các trang bị khác phải được lắp đặt sao cho không tạo ra các hốc, khe, kẽ hở và các bề mặt khó làm vệ sinh.

+ Phải tránh việc đặt bồn rửa và cống thoát nước nếu có thể, phải tránh hoàn toàn trong khu vực sạch cấp độ A/B, nơi các thao tác vô trùng được tiến hành. Nếu được lắp đặt, chúng phải được thiết kế, lắp đặt và bảo dưỡng sao cho giảm được tối đa nguy cơ nhiễm vi sinh vật. Chúng phải được gắn ống siphon để làm vệ sinh và có nút gió để ngăn trào ngược. Mọi đường máng ở sàn phải hở, dễ làm vệ sinh và được nối với cống thoát nước bên ngoài khu vực sạch sao cho ngăn ngừa được sự xâm nhập của vi sinh vật.

+ Phòng thay trang phục phải được thiết kế như một chốt gió, và được sử dụng để tách riêng các giai đoạn khác nhau của quá trình thay đồ nhằm giảm tối đa sự nhiễm tiểu phân và vi sinh vật vào quần áo bảo hộ. Phòng thay đồ phải được cung cấp không khí đã qua lọc. Việc sử dụng các phòng thay trang phục riêng biệt khi đi vào và đi ra khỏi khu vực sạch đôi khi là cần thiết. Các phương tiện rửa tay chỉ được trang bị ở phòng thay trang phục, không được có trong khu vực chế biến vô trùng.

+ Các cửa của chốt gió phải không được mở đồng thời. Phải lắp đặt hệ thống khoá liên hoàn và hệ thống cảnh báo bằng âm thanh hoặc ánh sáng để tránh việc cùng lúc mở nhiều cửa của chốt gió.

+ Phải cung cấp không khí đã được lọc để duy trì áp suất dương và bảo đảm luồng không khí luôn hướng ra khu vực phụ cận có cấp độ sạch thấp hơn trong tất cả các điều kiện thao tác; khu vực phải được thổi gió hữu hiệu. Các phòng liên kế có cấp độ sạch khác nhau phải có sự chênh lệch áp suất khoảng 10-15 pascal (giá trị hướng dẫn). Phải đặc biệt chú ý bảo vệ các khu vực có nguy cơ cao nhất tức là môi trường tiếp xúc trực tiếp với các sản phẩm hở và các thành phần sạch. Những khuyến nghị khác nhau liên quan đến khí cấp, và chênh lệch áp suất có thể được thay đổi khi cần thiết để ngăn sự phát tán của các nguyên liệu như tác nhân gây bệnh, có độc tính cao, chất phóng xạ hoặc virus sống hoặc vi khuẩn. Việc khử nhiễm các trang thiết bị và xử lý không khí thải ra từ khu vực sạch là cần thiết đối với một số thao tác.

+ Phải chứng minh rằng cách thức không khí luân chuyển không có nguy cơ gây nhiễm cho sản phẩm; ví dụ, phải thận trọng để đảm bảo rằng các tiểu phân nhả ra từ người, từ thao tác hoặc từ máy móc không đi vào khu vực có nguy cơ cao đối với sản phẩm.

+ Phải có hệ thống báo động để chỉ ra tình trạng hư hỏng của hệ thống cung cấp khí. Cần gắn một chỉ thị thể hiện chênh lệch áp suất giữa các khu vực sạch khác nhau tại đó việc duy trì chênh lệch áp suất là quan trọng, áp suất chênh lệch phải được thường xuyên ghi lại.

+ Phải xem xét việc sử dụng các rào cản cơ học để hạn chế việc ra vào không cần thiết tại những khu vực đóng lọ có nguy cơ cao, ví dụ khu vực đóng lọ cấp độ sạch A.

9. THIẾT BỊ MÁY MÓC

+ Băng chuyền không được đi qua tường ngăn cách khu vực sạch cấp độ A hoặc B và một khu vực chế biến khác có cấp độ sạch thấp hơn trừ phi bản thân băng chuyền cũng được tiệt trùng liên tục (ví dụ trong đường ống tiệt trùng).

+ Khi có thể, thiết bị sử dụng trong chế biến sản phẩm vô trùng phải được lựa chọn sao cho chúng có thể được tiệt trùng hữu hiệu bằng hơi nước, bằng nhiệt khô hoặc các phương pháp khác.

+ Nếu có thể, các bộ phận phụ hoặc phụ tùng của thiết bị, phải được thiết kế, và lắp đặt sao cho các thao tác sử dụng, bảo dưỡng và sửa chữa được thực hiện bên ngoài khu vực sạch. Các thiết bị được tháo rời để bảo dưỡng phải được tiệt trùng lại sau khi đã hoàn chỉnh việc tái lắp đặt.

+ Khi việc bảo dưỡng thiết bị được tiến hành trong khu vực sạch, phải sử dụng các dụng cụ sạch, và khu vực sạch phải được làm vệ sinh, tẩy trùng lại, nếu thích hợp, trước khi quá trình sản xuất bắt đầu, nếu những tiêu chuẩn đòi hỏi về độ sạch và/hoặc sự vô trùng không được duy trì trong thời gian tiến hành bảo dưỡng.

+ Tất cả các thiết bị, bao gồm cả các thiết bị tiệt trùng, hệ thống lọc không khí và hệ thống xử lý nước, kể cả máy cất nước, đều phải được bảo dưỡng, thẩm định, và theo dõi theo kế hoạch định sẵn; việc chấp nhận cho sử dụng các hệ thống này sau khi bảo dưỡng phải được ghi hồ sơ.

+ Thiết bị xử lý và hệ thống phân phối nước phải được thiết kế, xây dựng và bảo dưỡng để đảm bảo nguồn nước đáng tin cậy và có chất lượng phù hợp. Hệ thống không được hoạt động vượt quá công suất thiết kế. Cần xem xét đưa một chương trình thử nghiệm vào hoạt động bảo dưỡng hệ thống nước. Nước dùng pha tiêm phải được sản xuất, bảo quản và phân phối sao cho tránh được sự phát triển của vi sinh vật, thí dụ bằng cách cho lưu thông liên tục ở nhiệt độ trên 70°C hoặc thấp hơn 4°C.

10. HOÀN THÀNH SẢN PHẨM VÔ TRÙNG

+ Các bao bì phải được hàn kín theo các phương pháp đã được thẩm định phù hợp. Phải kiểm tra các mẫu thử về tính nguyên vẹn theo các qui trình thích hợp.

+ Các bao bì được hàn kín trong chân không phải được lấy mẫu và thử nghiệm sau một khoảng thời gian thích hợp được xác định trước để đảm bảo vẫn duy trì được chân không.

+ Các bao bì đã được đóng các sản phẩm thuốc tiêm truyền phải được kiểm tra từng đơn vị một. Khi việc kiểm tra được thực hiện bằng mắt, cần được tiến hành trong điều kiện thích hợp, có kiểm soát về ánh sáng, và nền. Người thực hiện việc kiểm tra phải trải qua các kỳ kiểm tra thường xuyên về thị lực, với cả kính, nếu có đeo, và được phép nghỉ giải lao thường xuyên trong quá trình làm việc. Nếu các phương pháp kiểm tra khác được sử dụng, qui trình kiểm tra phải được thẩm định và hiệu năng của các thiết bị phải được kiểm tra định kỳ. Các kết quả kiểm tra phải được ghi lại.

Chương 2

THUỐC THẢO DƯỢC

MỤC TIÊU HỌC TẬP

1. Trình bày được các thuật ngữ liên quan đến thuốc thảo dược.
2. Trình bày được các yêu cầu chung về nhà xưởng sản xuất thuốc thảo dược.
3. Trình bày được các loại hồ sơ, tài liệu sản xuất thuốc thảo dược.
4. Nêu được các nguyên tắc chung kiểm tra chất lượng, thử độ ổn định thuốc thảo dược.

NỘI DUNG

1. THUẬT NGỮ

Những định nghĩa dưới đây được áp dụng cho các thuật ngữ trong hướng dẫn này. Chúng có thể có những nghĩa khác trong các bối cảnh khác.

1.1. Thành phần có hoạt tính điều trị đã biết

Các chất hoặc nhóm các chất đã xác định về mặt hoá học và được biết là có đóng góp vào hoạt tính điều trị của dược liệu hoặc của chế phẩm.

1.2. Thảo dược

Các sản phẩm thuốc chỉ chứa dược liệu và/hoặc chế phẩm thảo dược, như là thành phần hoạt tính. Thuật ngữ này thường được áp dụng đối với thành phẩm. Nếu thuật ngữ được dùng để chỉ bán thành phẩm, thì phải nói rõ điều đó.

1.3. Chất đánh dấu

Thành phần có trong một dược liệu, đã được xác định về mặt hoá học và có thể kiểm nghiệm được. Chất đánh dấu nói chung được sử dụng khi thành phần có hoạt tính điều trị đã biết không tìm thấy được hoặc không chắc chắn, và có thể được sử dụng để tính toán lượng dược liệu hoặc chế phẩm thảo dược trong thành phẩm. Khi kiểm nghiệm nguyên liệu ban đầu, chất đánh dấu trong dược liệu hoặc chế phẩm thảo dược phải được xác định một cách định lượng.

1.3. Cây thuốc

Cây, mọc hoang dại hoặc được trồng, được sử dụng cho mục đích làm thuốc.

1.4. Dược liệu

Toàn bộ hoặc các phần của cây thuốc được thu hái cho mục đích làm thuốc.

1.5. Chế phẩm từ dược liệu

Dược liệu được tán nhỏ hoặc nghiền thành bột, dịch chiết, cồn thuốc, dầu béo hoặc tinh dầu, nhựa, keo, dịch ép, ... được điều chế từ dược liệu, và các chế phẩm có nguồn gốc dược liệu bằng các phương pháp chiết, tinh chế hoặc cô đặc, nhưng không bao gồm các thành phần dược phân lập từ dược liệu đã được xác định về mặt hóa học. Chế phẩm từ dược liệu có thể được coi là hoạt chất cho dù tác dụng điều trị của các thành phần đã được biết rõ hay chưa.

2. TỔNG QUAN

Không như các dược phẩm quy ước khác, thường được pha chế từ các nguyên liệu tổng hợp bằng các kỹ thuật và quy trình sản xuất có tính lặp lại, các thảo dược được pha chế từ các nguyên liệu có nguồn gốc thực vật có thể bị ô nhiễm và phân hủy, và có thể thay đổi về mặt thành phần và đặc tính. Thêm vào đó, trong việc sản xuất và QC các thảo dược, các quy trình và kỹ thuật được sử dụng thường khác biệt nhiều so với các quy trình, kỹ thuật được dùng trong sản xuất dược phẩm quy ước.

Việc kiểm tra nguyên liệu ban đầu, việc bảo quản và việc chế biến đóng vai trò đặc biệt quan trọng do bản chất dễ biến đổi và phức tạp của nhiều thảo dược và do số lượng, và khối lượng rất ít của các hoạt chất hiện diện trong thảo dược.

3 NHÀ XƯỞNG

3.1. Khu vực bảo quản

Các dược liệu phải được bảo quản trong khu vực riêng. Khu vực bảo quản phải được thông gió tốt, được trang bị chống sự xâm nhập của côn trùng, hoặc các động vật khác, đặc biệt là loài gặm nhấm. Phải thực hiện các biện pháp hữu hiệu để giới hạn sự phát tán của động vật và vi sinh vật được đưa vào cùng với dược liệu và để phòng chống nhiễm chéo. Các bao bì phải được sắp xếp sao cho đảm bảo sự lưu thông tự do của luồng không khí.

Phải đặc biệt chú ý đến tình trạng vệ sinh và việc bảo dưỡng tốt đối với khu vực bảo quản, đặc biệt tại khu vực có bụi dược thải ra.

Việc bảo quản dược liệu, dịch chiết, cồn thuốc và các chế phẩm khác có thể đòi hỏi những điều kiện đặc biệt về độ ẩm, và nhiệt độ hoặc tránh ánh sáng; phải thực hiện các bước để đảm bảo các điều kiện này được duy trì và theo dõi.

3.2. Khu vực sản xuất

Để tạo điều kiện thuận lợi cho việc làm vệ sinh và để tránh nhiễm chéo ở các nơi sinh ra bụi, phải thực hiện những biện pháp thận trọng đặc biệt trong quá trình lấy mẫu, cân, trộn và chế biến các dược liệu, bằng cách sử dụng các thiết bị lọc bụi hoặc khu nhà xưởng dành riêng cho sản xuất thuốc từ dược liệu.

4. HỒ SƠ TÀI LIỆU

4.1. Tiêu chuẩn chất lượng của nguyên liệu ban đầu

Ngoài các dữ liệu được yêu cầu trong các Phần I, Chương 8; Phần 2, Chương 1, tiêu chuẩn chất lượng của dược liệu ít nhất phải bao gồm các yêu cầu sau:

+ Tên thực vật, với tham chiếu tên tác giả;

+ Chi tiết về nguồn gốc của cây (tên nước hoặc vùng xuất xứ của cây, và nếu được, phương pháp trồng, thời gian thu hoạch, qui trình thu hái, các thuốc bảo vệ thực vật được sử dụng,...);

- + Ghi rõ toàn bộ cây hay chỉ một phần của cây được sử dụng;
- + Hệ thống sấy khô, nếu mua dược liệu khô;
- + Mô tả về dược liệu, trên cơ sở kiểm tra bằng mắt thường và/hoặc kiểm tra bằng kính hiển vi;
- + Các phép thử định tính phù hợp, nếu được, bao gồm các phép thử định tính các hoạt chất đã biết hoặc các chất đánh dấu;
- + Định lượng, các thành phần có hoạt tính điều trị đã biết hoặc chất đánh dấu, nếu được;
- + Các phương pháp thích hợp để xác định các chất bảo vệ thực vật có thể đã nhiễm vào dược liệu, và giới hạn chấp nhận được đối với các chất này;
- + Các kết quả thử nghiệm các kim loại độc và các chất gây nhiễm có thể có, các tạp chất lạ và các chất giả mạo;
- + Các kết quả thử độ nhiễm khuẩn và aflatoxin.

Bất cứ biện pháp xử lý nào được sử dụng để giảm độ nhiễm nấm, vi khuẩn, hoặc các sâu bọ khác phải được ghi lại. Hướng dẫn để thực hiện các quy trình này phải có sẵn và phải bao gồm các chi tiết về quá trình, các thử nghiệm và giới hạn của các chất còn sót lại.

4.2. Các yêu cầu về định tính và định lượng

Các yêu cầu này phải được thể hiện như sau:

4.2.1. Dược liệu:

- + Phải ghi rõ khối lượng của dược liệu; hoặc
- + Khoảng khối lượng dược liệu tương ứng với một lượng xác định của thành phần có hoạt tính điều trị đã biết.

Ví dụ

Tên của hoạt chất	Khối lượng
Hoa Senna	(a) 900mg hoặc (b) 830 - 1000 mg, tương ứng với 25mg hydroxyanthracen glucosid, tính theo sennosid B

4.2.2. Chế phẩm từ thảo dược

(a) Phải ghi rõ khối lượng tương đương hoặc tỷ lệ của các dược liệu trong chế phẩm từ thảo dược (điều này không áp dụng đối với các chất béo, hoặc tinh dầu); hoặc

(b) Khoảng khối lượng của chế phẩm tương ứng với một lượng xác định của các thành phần có hoạt tính điều trị đã biết (xem ví dụ dưới đây).

Phải nêu rõ thành phần của các dung môi hoặc hỗn hợp dung môi được sử dụng và trạng thái vật lý của dịch chiết.

Nếu bất cứ chất nào khác được đưa thêm vào trong quá trình sản xuất các chế phẩm thảo dược để điều chỉnh tỷ lệ của các thành phần có hoạt tính điều trị đã biết, hoặc vì bất kỳ mục đích nào khác, các chất thêm vào này phải được mô tả như “các thành phần khác” và dịch chiết chính được mô tả là “thành phần hoạt chất”.

Ví dụ

Tên của hoạt chất	Khối lượng
Hoa Senna	(a) 125 mg dịch chiết ethanol (8:1) hoặc 125mg dịch chiết ethanol, tương ứng với 1000 mg hoa Senna, hoặc b) 100 -130mg dịch chiết ethanol (8:1) tương ứng với 25mg hydroxyanthracen glycozid, tính theo sennosid B
Các thành phần khác	
Dextrin	20 - 50mg

4.3. Tiêu chuẩn chất lượng thành phẩm

Các phép thử kiểm tra chất lượng thành phẩm phải cho phép xác định định tính và định lượng các hoạt chất. Nếu hoạt tính điều trị của các thành phần đã được biết rõ, thì các thành phần này phải được nêu cụ thể và được định lượng. Nếu điều này là không khả thi, tiêu chuẩn chất lượng phải dựa trên việc xác định chất đánh dấu.

Nếu thành phẩm hoặc chế phẩm có chứa một số dược liệu, và việc định lượng từng hoạt chất là không khả thi thì phải xác định hàm lượng tổng của nhiều hoạt chất. Cần chứng minh sự cần thiết phải có một qui trình như vậy.

4.4. Hướng dẫn chế biến

Các hướng dẫn chế biến phải liệt kê các thao tác khác nhau được tiến hành trên dược liệu, như sấy khô, thái và nghiền nhỏ, cũng cần nêu nhiệt độ cần thiết cho quá trình sấy khô, và phương pháp được sử dụng để kiểm tra các mảnh hoặc kích thước tiểu phân. Cần đưa ra các hướng dẫn về sàng lọc hoặc phương pháp khác dùng để loại bỏ các tạp chất lạ. Phải nêu chi tiết của bất kỳ quy trình nào, ví dụ: xông khói, được sử dụng để làm giảm nhiễm vi sinh vật, cùng với phương pháp xác định mức độ của các ô nhiễm này.

Đối với việc sản xuất các chế phẩm thảo dược, các hướng dẫn phải chỉ rõ chất dẫn, hoặc dung môi được sử dụng, thời gian và nhiệt độ phải bảo đảm trong suốt quá trình chiết, và bất cứ phương pháp cô đặc nào.

5. KIỂM TRA CHẤT LƯỢNG

Nhân viên của bộ phận QC phải có chuyên môn sâu về các thảo dược để có thể tiến hành các phép thử định tính, và kiểm tra sự giả mạo, sự hiện diện của nấm mốc, hoặc côn trùng, sự không đồng nhất trong lô hàng dược liệu, v.v. Phải có sẵn các mẫu đối chiếu của dược liệu để sử dụng trong các thử nghiệm so sánh, ví dụ: các kiểm tra bằng mắt thường, và bằng kính hiển vi, các phép thử bằng sắc ký.

Lấy mẫu

Mẫu phải được lấy một cách đặc biệt thận trọng bởi người có kinh nghiệm cần thiết, vì dược liệu có thể là toàn bộ cây hoặc các phần của cây, và vì thế ở một mức độ nào đó là không đồng nhất.

Những hướng dẫn về việc lấy mẫu, kiểm tra bằng mắt thường, các phương pháp phân tích, được nêu trong tài liệu “Các phương pháp kiểm tra chất lượng dược liệu”.

6. THỬ ĐỘ ỔN ĐỊNH

Nếu chỉ xác định độ ổn định của các thành phần có hoạt tính điều trị đã biết thì chưa đủ, do toàn bộ dược liệu hoặc các chế phẩm từ dược liệu được xem là thành phần có hoạt tính. Nếu có thể, phải chứng minh được, ví dụ bằng cách so sánh các sắc ký đồ, rằng các chất khác cũng ổn định và rằng hàm lượng của chúng tính theo tỷ lệ trong toàn bộ chế phẩm là không đổi.

Nếu một thảo dược chứa nhiều loại dược liệu hoặc chứa các chế phẩm của nhiều dược liệu, và việc xác định độ ổn định của từng hoạt chất là không khả thi, độ ổn định của sản phẩm phải được xác định bằng các phương pháp như sắc ký, các phương pháp định lượng được sử dụng phổ biến, các thử nghiệm vật lý, cảm quan và các thử nghiệm thích hợp khác.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Cục Quản lý Dược Việt Nam: *Hướng dẫn thực hành tốt sản xuất thuốc theo khuyến cáo của tổ chức y tế thế giới*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, 2005.
2. Cục Quản lý Dược Việt Nam: *Hướng dẫn thực hành tốt sản xuất thuốc của hệ thống thanh tra dược phẩm (PIC/S)*, Hà Nội, 2006.
3. Luật Dược, 2005.
4. Phạm Quốc Tuấn, Phan Thị Mai Hương: *Hướng dẫn thực hành tốt sản xuất thuốc theo tiêu chuẩn ASEAN*, Trường Kỹ thuật Dược Phú Thọ, 2004.
5. http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/production/en/



MỤC LỤC

	<i>Trang</i>
<i>Lời nói đầu</i>	3
Một số thuật ngữ viết tắt	4
Phần 1. Những nguyên tắc cơ bản của GMP	5
Chương 1. Giải thích một số thuật ngữ	6
Chương 2. Quản lý chất lượng trong công nghiệp dược	12
Chương 3. Nhân viên	17
Chương 4. Nhà xưởng và thiết bị	22
Chương 5. Thẩm định, khiếu nại và thu hồi sản phẩm	28
Chương 6. Sản xuất và kiểm nghiệm theo hợp đồng	32
Chương 7. Tự thanh tra và thanh tra chất lượng	34
Chương 8. Nguyên vật liệu	36
Chương 9. Hồ sơ tài liệu	41
Chương 10. Thực hành tốt trong sản xuất	49
Chương 11. Thực hành tốt trong kiểm tra chất lượng	53
Phần 2. Thực hành tốt sản xuất nguyên liệu ban đầu	56
Chương 1. Hoạt chất dược dụng	57
Chương 2. Tá dược	64
Phần 3. Thực hành tốt sản xuất các dược phẩm chuyên biệt	79
Chương 1. Các dược phẩm vô trùng	80
Chương 2. Thuốc thảo dược	94
Tài liệu tham khảo	98



BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO
TRƯỜNG CAO ĐẲNG DƯỢC PHÚ THỌ

Điện thoại: 0210. 3843.252 - 0210. 3846.440 - 0210. 3844.165

Fax: 0210. 3846.440

Email: fushico@duocphutho.edu.vn

Website: <http://www.duocphutho.edu.vn>

GIÁO TRÌNH THỰC HÀNH TỐT SẢN XUẤT THUỐC (GMP)

Chủ biên

TS. CAO DUY NINH

Biên soạn

ThS. PHẠM QUỐC TUẤN

DS. NGUYỄN ĐỨC HÙNG



In 1.000 cuốn, khổ 19 x 27cm tại Công ty CP In Phú Thọ. Giấy phép xuất bản số: 72/GP-STTTT do Sở Thông tin và Truyền thông Phú Thọ cấp ngày 14 tháng 7 năm 2014. In xong và nộp lưu chiểu quý III năm 2014.